

THESIS

MUNICH

1967

WIRKUNG VON
ADENINNUCLEOTIDEN UND DIPYRIDAMOL
AN STREIFENPRÄPARATEN VON BLUTGEFÄSSEN

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Paul Walter



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0081

AUS DEM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. med. K. KRAMER

WIRKUNG
VON ADENINNUCLEOTIDEN UND DIPYRIDAMOL
AN STREIFENPRÄPARATEN VON BLUTGEFÄSSEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Paul Walter
aus München

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. K. KRAMER
Dekan: Professor Dr. med. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 14. 11. 1967

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	7
II. METHODIK	8
1. Herstellung und Konservierung der Gefäßstreifen	8
2. Darstellung der Meßapparatur und Beschreibung der Experimente mit verschiedenen Testsubstanzen	8
III. ERGEBNISSE	12
A 1. Wirkung von Adenosin auf Gefäßstreifen von Nierenarterien	12
A 2. Wirkung von Adenosin auf Gefäßstreifen von Coronararterien	12
A 3. Vergleich der Wirkung von Adenosin an Nieren- und Coronararterien	13
A 4. Wirkung von AMP auf Gefäßstreifen von Nieren- arterien	13
A 5. Wirkung von AMP auf Gefäßstreifen von Coronar- arterien	13
A 6. Vergleich der Wirkung von AMP an Streifen von Nieren- und Coronararterien	24
A 7. Wirkung von ATP an Gefäßstreifen von Nieren- arterien	24
A 8. Wirkung von ATP an Gefäßstreifen von Coronararterien	24
A 9. Vergleich der Wirkung von ATP an Nieren- und Coronararterien	28
B Vergleich der relativen Wirksamkeit von Adeno- sin, AMP und ATP an Streifen von Coronar- arterien	28
C Wirkung von Dipyridamol auf Gefäßstreifen von Coronar- und Nierenarterien	30
D Wirkung von Adenosin und Dipyridamol auf Gefäß- streifen der Vena portae	30
E Ergebnisse und Diskussion der Wirkung von Adenosin und Isoproterenol an Gefäßstreifen von Nieren- arterien bei Blockade der adrenergischen β -Recep- toren	32
F Ergebnisse und Diskussion der Wirkung von Hyper- 37 tensin auf Gefäßstreifen von Coronar- und Nieren- arterien	37

	Seite
IV. DISKUSSION	39
A Wirkung von Adenosin und Dipyridamol auf die Coronargefäße	39
B Wirkung von Adenosin auf die Nierengefäße	41
C Vergleich der relativen Wirksamkeit von Adenosin, AMP und ATP auf Coronararterien	42
D Wirkung von Adenosin und Dipyridamol an Gefäßstreifen der Vena portae	44
V. ZUSAMMENFASSUNG	46
VI. LITERATURVERZEICHNIS	47

I. EINLEITUNG

In der Literatur werden widersprüchliche Befunde über die Wirkung von Adeninnucleotiden und anderen gefäßaktiven Substanzen an verschiedenen Organen wie Herz, Niere, Leber und Lunge mitgeteilt. Die zum Teil divergierenden Befunde können dadurch bedingt sein, daß in den meisten Fällen die gefäßaktiven Substanzen bei Perfusionsversuchen in vivo oder an isolierten Organen geprüft wurden. Bei dieser Versuchsanordnung erschweren nervale Impulse, humorale Einflüsse und Änderungen der Stoffwechselprozesse der perfundierten Organe die Interpretation der durch die Pharmaka bewirkten Gefäßreaktionen. Diese Faktoren interferieren nämlich mit der Wirkung der direkt an die Gefäßmuskulatur diffundierenden Pharmaka.

Wichtige gefäßaktive Substanzen (ATP, AMP, Adenosin, Dipyridamol) wurden bisher nicht am Ort ihrer unmittelbaren Wirksamkeit untersucht. Es wurde daher eine Meßanordnung zur Registrierung der Spannungsänderungen spiralig aufgeschnittener Gefäße verschiedener Organe aufgebaut. Diese Anordnung ermöglichte es, daß die Pharmaka ohne Zwischenschaltung anderer Prozesse an bzw. in die Gefäßmuskulatur diffundieren konnten.

In Experimenten an Gefäßstreifen von Hunden sollte geprüft werden, welche Wirkung Adenosin, AMP, ATP, Dipyridamol und Hypertensin auf die Gefäßmuskulatur haben und ob die Gefäßwirkung über die adrenergischen Rezeptoren zustande kommt. Von besonderem Interesse war die Frage, ob Adenosin - bei direkter Wirkung an der Gefäßmuskulatur - an Coronararterien einen dilatierenden und an Nierenarterien einen konstringierenden Effekt haben würde, wie dies bei Perfusionsversuchen in der Literatur mitgeteilt wurde.

II. METHODIK

1. Herstellung und Konservierung der Gefäßstreifen

Für die Versuche wurden Bastardhunde (15 - 20 kg) verwendet, die mit einem Bolzenschuß-Apparat getötet wurden. Das Herz und die Niere mit den zuführenden Arterien wurden anschließend entnommen und in eine modifizierte Krebslösung von 4°C gegeben, die vorher mit Carbogen (95 % O_2 und 5 % CO_2) durchperlt wurde. Die Lösung hatte folgende Zusammensetzung (in mMol/Liter): NaCl 119; KCl 4,7; KH_2PO_4 1,18; MgSO_4 1,1; NaHCO_3 14,9; Dextrose 5,5 und CaCl_2 1,6. Der pH-Wert betrug 7,2 - 7,4, der für eine maximale Gefäßreaktion eingehalten werden mußte (59). Die Präparation der Gefäße erfolgte in kalter Krebslösung. Spiralige Gefäßstreifen wurden so geschnitten, daß die Längsachse der Streifen parallel zur Längsachse der Gefäßmuskulatur verlief.

In den ramus descendens der linken Coronararterie und ihre Seitenäste wurde eine Nadel geschoben, die mit einem Polyäthylenschlauch überzogen war. Der Durchmesser der Nadel einschließlich des Überzuges betrug je nach Weite des Gefäßes zwischen 600 μ und 1,5 mm. Die Nadel wurde so weit in das Gefäß gesteckt, daß ein 1 - 2 cm langer Gefäßabschnitt mit einer Schere aus dem umgebenden Parenchym herauspräpariert werden konnte. Anschließend wurde die Nadel in eine Bohrmaschine eingespannt und das Gefäß mit einer Rasierklinge spiralig aufgeschnitten, wobei die Klinge im Winkel von 45° (37) zur Längsachse der Arterie aufgesetzt war (s. Abb. 1). Die Nierenarterien mit einem inneren Durchmesser von 600 μ bis 2 mm wurden in entsprechender Weise präpariert. Die Gefäßstreifen wurden im Eisschrank bei 4°C in frischer, mit Carbogen durchperlter Krebslösung aufbewahrt und blieben maximal 3 Tage reaktionsfähig. Bevor mit der Spannungsmessung begonnen wurde, befanden sich die Streifen 2 Stunden lang in der mit Carbogen durchperlten Krebslösung, die auf eine Temperatur von 37°C eingestellt war. Diese Erholungszeit nach dem Zuschneiden und der Konservierung war notwendig, um einen stabilen transmembranalen Elektrolytgradienten herzustellen (4, 19). Da sich in Vorversuchen mit Coronararterien gezeigt hatte, daß die Reaktionsfähigkeit der Streifen stark reduziert war, wurde die K-Konzentration des Bades auf 20 mMol/l erhöht, damit sich eine aktive tonische Kontraktion entwickelte (62).

2. Die 1,5 cm langen Gefäßstreifen wurden an beiden Enden mit einem dünnen Seidenfaden versehen. Ein Ende wurde am Boden der Testkammer

das andere an einer 1 mm dicken, 5 cm langen Metallfeder fixiert, deren Ober- und Unterfläche mit jeweils zwei Dehnungsmeßstreifen versehen waren. Um eine ausreichende Empfindlichkeit der Meßanordnung zu erhalten, wurden in Versuchen Metallfedern unterschiedlicher Stärke und Länge sowie verschiedene Meßstreifen getestet. Die Länge von 5 cm erwies sich deshalb als günstig, da bei längeren Federn Erschütterungen der Umgebung die Feder in eine unerwünschte Eigenschwingung versetzten. Es wurde die Stärke der Metallfeder auf 1 mm reduziert und mit Dehnungsmeßstreifen der Firma Budd Company Phoenixville, D. USA versehen. Diese ergaben wegen ihrer geringen Stärke eine ausreichend empfindliche Registrierung von 1 mg auf 2,0 mm Papier. Die Spannungsänderungen wurden mit einem Hellige HE-76- Typ 206 001 verstärkt und von einem 6-fach Direktschreiber (Rikadenki) simultan registriert. Die Feder mit den Dehnungsmeßstreifen war an einem Stativ so befestigt, daß mittels eines Feintriebes eine Längen-, d. h. Spannungsänderung des Gefäßstreifens erreicht werden konnte. In ersten Versuchen an Spiralstreifen von Coronararterien zeigten sich nur dann Reaktionen, wenn die Gefäßstreifen unter einer bestimmten Vorspannung standen. Die Gefäße wurden vor der Testung mit verschiedenen Pharmaka kontinuierlich gedehnt, bis die Spannung 1 g betrug. Sie verringerte sich im Verlauf einiger Minuten auf eine Vorspannung von 200 - 500 mg, die dann über längere Zeit konstant blieb. Diese Vorspannung der Gefäße erwies sich als optimal für die Reaktion bei Gabe der Pharmaka (9). Die Testkammer wurde durch einen äußeren Flüssigkeitsmantel auf konstanter Temperatur von 37°C gehalten. Nach jedem Versuch wurde die Flüssigkeit 3 mal mit frischer, durchperlter Krebslösung gleicher Temperatur erneuert. Das Volumen der Testkammer betrug 10 ml. Die Badflüssigkeit wurde ständig mit Carbogen durchperlt. Durch die aufsteigenden Gasbläschen kam es zu einer guten Zirkulation der Flüssigkeit in der Kammer (s. Abb. 2).

Folgende Pharmaka in Reinsubstanz wurden zur Testung verwendet: Adenosin, A-3', 5'-MP der Firma C. F. Boehringer und Söhne GmbH, Mannheim; A-5'-TP der Firma Zellstoffabrik Waldhof Mannheim; Dipyrindamol (Persantin^R) der Firma Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach an der Riß; Kö 592 der Firma C. F. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein; Dibenylin (Phenoxybenzamin-hydrochlorid) der Firma Smith Kline & French Laboratories Ltd.; Hypertensin Ciba der Ciba Aktiengesellschaft, Wehr/Baden.

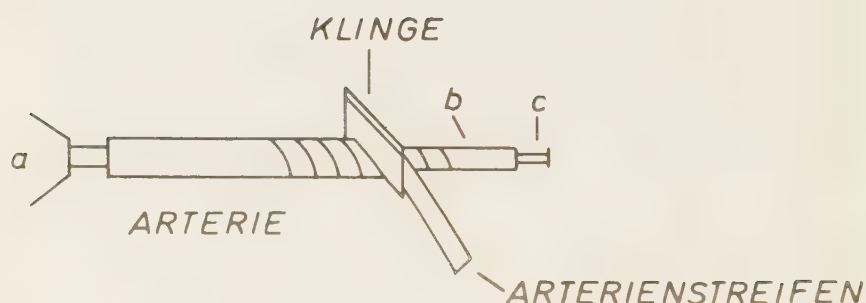


Abb. 1

Präparation eines spiralig geschnittenen Gefäßstreifens. Eine Stahlnadel (c) mit einem Polyäthylenüberzug (b) wird im Kopf einer Bohrmaschine (a) befestigt. Die auf diese Nadel gezogene Arterie wird mittels der Bohrmaschine um ihre Längsachse gedreht und durch gleichzeitiges Aufsetzen einer Rasierklinge im Winkel von 45° zur Längsachse des Gefäßes spiralig aufgeschnitten.

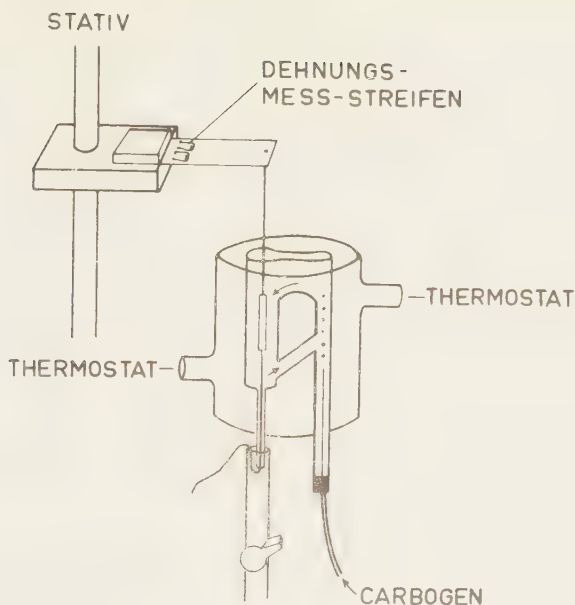


Abb. 2

Anordnung zur Registrierung der Spannungsänderung von spiralförmig aufgeschnittenen Gefäßstreifen. In der Abb. links oben ist ein Stativ mit Dehnungsmessstreifen dargestellt. Über einen Faden, an dem der Gefäßstreifen befestigt ist, kann die Spannungsänderung gemessen werden. Das andere Ende des Streifens ist mittels eines zweiten Fadens am Boden der Kammer befestigt. Die Kammer ist von einem Flüssigkeitsmantel umgeben, der von einem Thermostat auf konstanter Temperatur gehalten wird. Am Boden der Kammer wird Carbogen zugeführt, welches gleichzeitig für eine Durchmischung der Flüssigkeit sorgt.

III. ERGEBNISSE

A 1. Wirkung von Adeninnucleotiden auf Gefäßstreifen von Nierenarterien

Die Reaktionen von Gefäßstreifen nach Gabe von Adenosin, AMP und ATP sind in Tabelle 1 - 6 zusammengefaßt. Die Pharmaka wurden in einer Dosierung von 0,5; 5,0 und 50,0 nMol/ml der Badflüssigkeit zugefügt. Alle drei Substanzen wurden an Streifen von Coronar- und Nierenarterien geprüft. Das Gewicht der Coronarstreifen betrug im Mittel 24,5 mg, während das der Nierenarterien bei gleicher Länge im Mittel 73,5 mg betrug, was auf die größere Wandstärke der Nierenarterien zurückgeführt werden kann. In den meisten Fällen zeigten die Streifen von Nierenarterien eine stärkere Reaktion als die der Coronararterien. Nach Umrechnung auf gleiche Gewichtseinheiten der Gefäßstreifen ergab sich jedoch, daß die Spannungsänderung pro mg Streifen (Feuchtgewicht) etwa gleich bzw. die der Coronararterien größer war. Die folgenden Spannungsänderungen der Gefäßstreifen sind in mg pro mg Streifengewicht ausgedrückt. Bei semilogarithmischer Auftragung ergab sich aus den in Tabelle 1 - 2 und 4 - 7 wiedergegebenen mittleren Spannungsabnahmen eine annähernd lineare Dosis-Wirkungsbeziehung, so daß bei den hier angewandten Konzentrationen im mittleren Bereich der Dosis-Wirkungskurve gearbeitet wurde. Nur im Falle der AMP induzierten Spannungsänderung an Streifen von Nierenarterien wurde im oberen Bereich der Dosis-Wirkungskurve gearbeitet.

In Abbildung 3 ist die Wirkung von Adenosin an Streifen von Coronar- und Nierenarterien wiedergegeben. An 8 Streifen von Nierenarterien nahm die Spannung bei Gabe von 0,5 nMol Adenosin/ml Badflüssigkeit im Mittel um $0,142 \pm 0,018$ mg ab. Bei Gabe von 5,0 nMol Adenosin fiel die Spannung um $0,275 \pm 0,031$ mg ab. Durch 50,0 nMol Adenosin verringerte sich die Spannung um $0,426 \pm 0,020$ mg gegenüber dem Kontrollwert. Die unterschiedliche Spannungsabnahme bei den drei verschiedenen Konzentrationen von Adenosin war statistisch signifikant ($p < 0,005$; $p < 0,005$; siehe Tab. 1).

A 2. Wirkung von Adenosin auf Gefäßstreifen von Coronararterien

An Streifen von Coronararterien betrug die Spannungsabnahme bei entsprechender Dosierung (0,5; 5,0 und 50,0 nMol Adenosin/ml Badflüssigkeit): $0,245 \pm 0,037$ mg; $0,493 \pm 0,050$ mg; $0,806 \pm 0,063$ mg. Die Verringerung der Spannung der Streifen bei den drei Dosierungen war signifikant unter-

schiedlich ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,001$; siehe Tab. 2).

A 3. Vergleich der Wirkung von Adenosin an Nieren- und Coronararterien

Auf gleiche Gewichtseinheiten bezogen, verursachte Adenosin bei Coronararterien einen größeren Spannungsabfall als an Nierenarterien. Das Verhältnis der Spannungsabnahme von Coronar- zu Nierenarterien betrug bei Gabe von 0,5 nMol Adenosin 0,245 mg zu 0,142 mg. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,025$). Bei Gabe von 5,0 nMol Adenosin betrug das Verhältnis der Spannungsabnahme 0,493 mg zu 0,275 mg. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$; siehe Tab. 3). 50,0 nMol Adenosin ergaben einen Spannungsunterschied Coronar- zu Nierenarterie von 0,806 mg zu 0,426 mg. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$; siehe Tab. 3).

A 4. Wirkung von AMP auf Gefäßstreifen von Nierenarterien

In Abbildung 4 ist die Wirkung von AMP an Streifen von Coronar- und Nierenarterien wiedergegeben. Bei der Testung von AMP an Streifen von Nierenarterien wurden die gleichen Dosierungen wie für Adenosin (0,5; 5,0 und 50,0 nMol) verwendet. Wie in Tabelle 4 zu sehen, ergaben sich folgende Befunde: Die Dosis von 0,5; 5,0 und 50,0 nMol AMP führte zu einer Abnahme der Spannung von $0,372 \pm 0,037$ mg; $0,660 \pm 0,080$ mg und $0,730 \pm 0,069$ mg. Der Spannungsunterschied bei Gabe von 0,5 und 5,0 nMol AMP war statistisch signifikant ($p < 0,005$).

A 5. Wirkung von AMP auf Gefäßstreifen von Coronararterien

An Streifen von Coronararterien (siehe Tab. 5) betrug die Spannungsabnahme bei 0,5 nMol AMP $0,206 \pm 0,024$ mg; bei 5,0 nMol AMP $0,615 \pm 0,042$ mg; bei 50,0 nMol AMP $0,880 \pm 0,082$ mg. Die Spannungsabnahme bei Gabe von 0,5; 5,0 und 50,0 nMol AMP war statistisch signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$; $p < 0,01$; siehe Tab. 5).

CORONARARTERIE



↑ 0.5 nMol Adenosin



↑ 50 nMol Adenosin



NIERENARTERIE



↑ 0.5 nMol Adenosin



↑ 50 nMol Adenosin

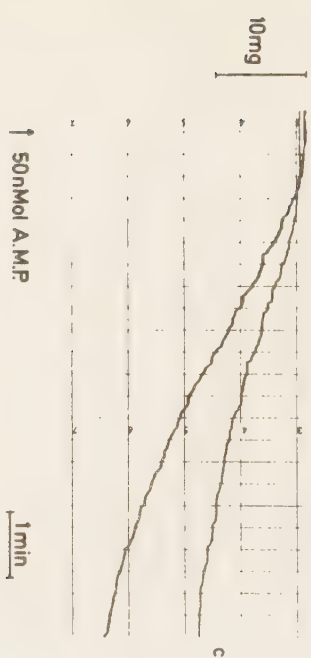
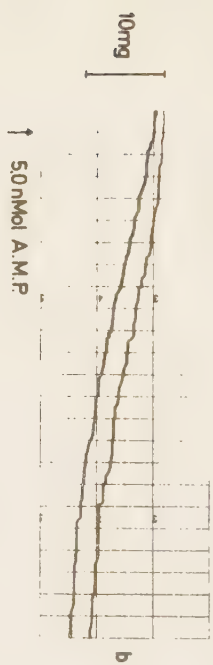
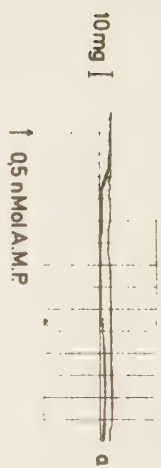


↑ 50 nMol Adenosin

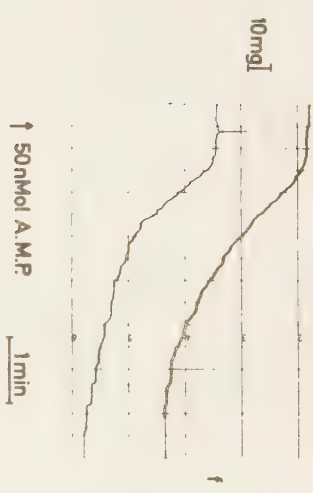
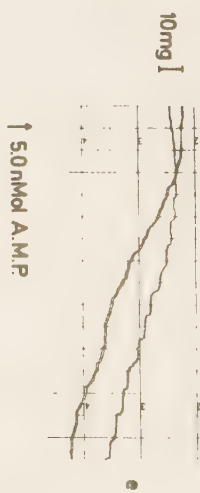
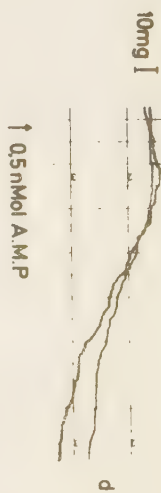
A bb. 3

Abb. 3 (s. S. 14)

Registrierung der Spannungsänderung der Coronar- und Nierenarterienstreifen nach Gabe von 0,5, 5,0 und 50,0 nMol Adenosin/ml Badflüssigkeit. Bei allen Abbildungen ist auf der Abszisse die Zeit und auf der Ordinate die Spannungsänderung in mg abzulesen, wobei der Verlauf der Kurve nach unten eine Spannungsabnahme bedeutet. In Abb. 3a, b und c ist die Wirkung von 0,5, 5,0 und 50,0 nMol Adenosin/ml Badflüssigkeit an Streifen von Coronararterien wiedergegeben. Adenosin führt in allen drei Registrierungen zu einer dosisabhängigen Spannungsabnahme. Abb. 3d, e und f zeigen die Reaktion von Nierenarterienstreifen nach Gabe von 0,5, 5,0 und 50,0 nMol Adenosin/ml. In allen drei Versuchen führt Adenosin zu einer dosisabhängigen Verringerung der Spannung. In jedem Versuch wurden jeweils zwei Streifen getestet.



CORONARARTERIE



NIERENARTERIE

Abb. 4

Abb. 4 (s. S. 16)

Registrierung der Spannungsänderung von Coronar- und Nierenarterien nach Gabe von 0,5, 5,0 und 50,0 nMol AMP/ml Badflüssigkeit. In allen Abbildungen ist auf der Abszisse die Zeit und auf der Ordinate die Spannungsänderung in mg abzulesen, wobei der Verlauf der Kurve nach unten Spannungsabnahme bedeutet. Abb. 4a, b und c zeigen die Wirkung von 0,5, 5,0 und 50,0 nMol AMP/ml Badflüssigkeit an Streifen von Coronararterien. Nach Gabe von AMP tritt bei allen drei Registrierungen eine dosisabhängige Spannungsabnahme auf. In Abb. 4d, e und f ist die Wirkung von 0,5, 5,0 und 50,0 nMol/ AMP/ml an Streifen von Nierenarterien wiedergegeben. In allen drei Versuchen führt AMP zu einer dosisabhängigen Spannungsabnahme der Gefäßstreifen. Es wurde die Reaktion von jeweils zwei Gefäßstreifen registriert.

TABELLE 1

Spannungsabfall der Spiralstreifen von Nierenarterien bei Gabe von Adenosin.
(Spannungsänderung in mg pro mg Gefäßstreifen)

Adenosin		
0,5 nMol	5,0 nMol	50,0 nMol
0,107 mg	0,280 mg	0,507 mg
0,147 "	0,213 "	0,387 "
0,187 "	0,280 "	0,347 "
0,120 "	0,427 "	0,427 "
0,080 "	0,227 "	0,400 "
0,120 "	0,200 "	0,427 "
0,133 "	0,200 "	0,507 "
0,240 "	0,373 "	0,413 "
$\bar{x}_1 = 0,142$	$\bar{x}_2 = 0,275$	$\bar{x}_3 = 0,426$
$\pm 0,018 \text{ mg}$	$\pm 0,031 \text{ mg}$	$\pm 0,020 \text{ mg}$
$\bar{x}_2 - \bar{x}_1 = 0,133 \text{ mg}$		$\bar{x}_3 - \bar{x}_2 = 0,151 \text{ mg}$
$p < 0,005$		$p < 0,005$
	$\bar{x}_3 - \bar{x}_1 = 0,284 \text{ mg}$	
	$p < 0,001$	

TABELLE 2

Spannungsabfall der Spiralstreifen von Herzkranzarterien bei Gabe von Adenosin.
(Spannungsänderung in mg pro mg Gefäßstreifen)

A d e n o s i n		
0,5 nMol	5,0 nMol	50,0 nMol
0,240 mg	0,600 mg	1,000 mg
0,280 "	0,400 "	0,520 "
0,120 "	0,400 "	0,600 "
0,160 "	0,280 "	0,800 "
0,120 "	0,320 "	0,800 "
0,400 "	0,600 "	0,880 "
0,320 "	0,360 "	1,080 "
0,320 "	0,480 "	0,880 "
	0,840 "	0,600 "
	0,440 "	0,520 "
	0,320 "	1,200 "
	0,280 "	0,800 "
	0,800 "	
	0,480 "	
	0,800 "	
$\bar{x}_1 = 0,245$	$\bar{x}_2 = 0,493$	$\bar{x}_3 = 0,806$
$\pm 0,037 \text{ mg}$	$\pm 0,050 \text{ mg}$	$\pm 0,063 \text{ mg}$
$\bar{x}_2 - \bar{x}_1 = 0,248 \text{ mg}$	$\bar{x}_3 - \bar{x}_2 = 0,313 \text{ mg}$	
$p \ll 0,001$	$p < 0,001$	
$\bar{x}_3 - \bar{x}_1 = 0,561 \text{ mg}$		
$p < 0,001$		

TABELLE 3

Unterschiedliche Reaktionsfähigkeit zwischen Streifen von Coronar- und Nierenarterien bei Gabe von Adeninnucleotiden.

nmol/ml Bad- flüssigkeit	mittlerer Spannungsabfall in mg pro mg Gefäßstreifen		Δ der Spannungsänderung in mg Nierenarterie - Coronararterie	p <
	Nierenarterie	Coronararterie		
0,5 ASN	0,142 $\pm$ 0,018	0,245 $\pm$ 0,037	0,103	0,025
5,0 ASN	0,275 $\pm$ 0,031	0,493 $\pm$ 0,050	0,218	0,001
50,0 ASN	0,426 $\pm$ 0,020	0,806 $\pm$ 0,063	0,380	0,001
0,5 AMP	0,372 $\pm$ 0,037	0,206 $\pm$ 0,024	0,166	0,005
5,0 AMP	0,660 $\pm$ 0,080	0,615 $\pm$ 0,042	0,045	0,70
50,0 AMP	0,730 $\pm$ 0,069	0,880 $\pm$ 0,082	0,150	0,20
0,5 ATP	0,463 $\pm$ 0,043	0,429 $\pm$ 0,033	0,034	0,60
5,0 ATP	0,917 $\pm$ 0,073	1,115 $\pm$ 0,100	0,198	0,20
50,0 ATP	2,092 $\pm$ 0,166	1,460 $\pm$ 0,206	0,632	0,05

ASN = Adenosin

AMP = Adenosin-monophosphat

ATP = Adenosin-triphosphat

TABELLE 4

Spannungsabfall der Spiralstreifen von Nierenarterien bei Gabe von AMP.
(Spannungsänderung in mg pro mg Gefäßstreifen)

0,5 nMol	AMP	
	5,0 nMol	50,0 nMol
0,533 mg	0,533 mg	0,867 mg
0,373 "	0,640 "	0,533 "
0,333 "	0,720 "	0,600 "
0,400 "	0,960 "	0,907 "
0,467 "	0,333 "	0,987 "
0,200 "	0,587 "	0,773 "
0,400 "	0,507 "	0,427 "
0,267 "	1,000 "	0,747 "
$\bar{x}_4 = 0,372$	$\bar{x}_5 = 0,660$	$\bar{x}_6 = 0,730$
$\pm 0,037 \text{ mg}$	$\pm 0,080 \text{ mg}$	$\pm 0,069 \text{ mg}$
$\bar{x}_5 - \bar{x}_4 = 0,288 \text{ mg}$	$\bar{x}_6 - \bar{x}_5 = 0,070 \text{ mg}$	
$p < 0,005$	$p < 0,20$	
	$\bar{x}_6 - \bar{x}_4 = 0,358 \text{ mg}$	
	$p < 0,001$	

TABELLE 5

Spannungsabfall der Spiralstreifen von Herzkranzarterien bei Gabe von AMP.
(Spannungsänderung in mg pro mg Gefäßstreifen)

AMP		
0,5 nMol	5,0 nMol	50,0 nMol
0,200 mg	0,800 mg	0,800 mg
0,160 "	0,440 "	0,600 "
0,120 "	0,720 "	0,600 "
0,200 "	0,680 "	0,800 "
0,240 "	0,480 "	0,880 "
0,200 "	0,640 "	1,400 "
0,320 "	0,640 "	0,800 "
	0,520 "	0,720 "
		0,880 "
		1,400 "
$\bar{x}_4 = 0,206$	$\bar{x}_5 = 0,615$	$\bar{x}_6 = 0,880$
$\pm 0,024$ mg	$\pm 0,042$ mg	$\pm 0,082$ mg
$\bar{x}_5 - \bar{x}_4 = 0,409$ mg	$\bar{x}_6 - \bar{x}_5 = 0,265$ mg	
$p < 0,001$	$p < 0,01$	
	$\bar{x}_6 - \bar{x}_4 = 0,674$ mg	
	$p < 0,001$	

TABELLE 6

Spannungsabfall der Spiralstreifen von Nierenarterien bei Gabe von ATP.
(Spannungsänderung in mg pro mg Gefäßstreifen)

ATP		
0,5 nMol	5,0 nMol	50,0 nMol
0,400 mg	1,173 mg	1,667 mg
0,533 "	1,067 "	2,400 "
0,667 "	1,067 "	2,533 "
0,480 "	0,907 "	1,867 "
0,533 "	0,967 "	2,667 "
0,293 "	0,587 "	1,467 "
0,320 "	0,933 "	2,467 "
0,480 "	0,640 "	1,667 "
$\bar{x}_7 = 0,463$ $\pm 0,043 \text{ mg}$	$\bar{x}_8 = 0,917$ $\pm 0,073 \text{ mg}$	$\bar{x}_9 = 2,092$ $\pm 0,166 \text{ mg}$
$\bar{x}_8 - \bar{x}_7 = 0,454 \text{ mg}$ $p < 0,001$		$\bar{x}_9 - \bar{x}_8 = 1,175 \text{ mg}$ $p < 0,001$
	$\bar{x}_9 - \bar{x}_7 = 1,629 \text{ mg}$ $p < 0,001$	

A 6. Vergleich der Wirkung von AMP an Streifen von Nieren- und Coronararterien

Bei einem Vergleich der Wirkung von AMP an Streifen von Nieren- und Coronararterien war die Verringerung der Spannung an der Nierenarterie bei einer Dosis von 0,5 nMol signifikant größer ($p < 0,005$) als die der Coronararterie. Das Verhältnis der mittleren Spannungsabnahme von Nieren- zu Coronararterien betrug bei Gabe von 0,5 nMol AMP $0,372 \pm 0,037$ mg zu $0,206 \pm 0,024$ mg. Bei höherer Dosierung war kein signifikanter Unterschied zwischen der Reaktion an Nieren- und Coronararterien festzustellen ($p < 0,70$; $p < 0,20$; siehe Tab. 3).

A 7. Wirkung von ATP an Gefäßstreifen von Nierenarterien

In Abbildung 5 ist die Wirkung von ATP an Streifen von Coronar- und Nierenarterien dargestellt. ATP bewirkte an Streifen von Nierenarterien folgende mittlere Spannungsabnahmen:

0,5 nMol ergaben $0,463 \pm 0,043$ mg Spannungsabfall

5,0 nMol ergaben $0,917 \pm 0,073$ mg Spannungsabfall

50,0 nMol ergaben $2,092 \pm 0,166$ mg Spannungsabfall

Bei 50,0 nMol trat eine initiale Zunahme der Spannung auf, die nach durchschnittlich 30 sec in eine deutliche Verminderung der Spannung überging, die der Berechnung zu Grunde gelegt wurde. Die Spannungsabnahme der Streifen bei den drei Dosierungen war signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$; $p < 0,001$; siehe Tab. 6).

A 8. Wirkung von ATP an Gefäßstreifen von Coronararterien

ATP an Streifen von Coronararterien führte bei einer Konzentration von 0,5 nMol ATP/ml zu einem Spannungsabfall von $0,429 \pm 0,033$ mg; bei 5,0 nMol ATP/ml zu einer Spannungsabnahme von $1,115 \pm 0,1$ mg und nach Gabe von 50,0 nMol ATP/ml zu einer Zunahme der Spannung von $1,460 \pm 0,206$ mg. Der Spannungsabfall bei Gabe von 0,5 und 5,0 nMol ATP/ml war signifikant verschieden ($p < 0,001$). Der Spannungsabfall bei Gabe von 5,0 nMol ATP/ml war statistisch nicht signifikant unterschiedlich von dem bei 50,0 nMol ATP/ml erzielten Spannungsabfall (siehe Tab. 7).

TABELLE 7

Spannungsabfall der Spiralstreifen von Herzkranzarterien bei Gabe von ATP.
(Spannungsänderung in mg pro mg Gefäßstreifen)

ATP

0,5 nMol	5,0 nMol	50,0 nMol
0,400 mg	1,600 mg	1,200 mg
0,400 "	1,400 "	0,800 "
0,400 "	1,120 "	2,000 "
0,400 "	0,880 "	1,000 "
0,400 "	1,040 "	1,480 "
0,320 "	1,280 "	2,600 "
0,640 "	0,800 "	1,000 "
0,320 "	0,800 "	1,600 "
0,400 "		
0,400 "		
0,640 "		

$$\bar{x}_7 = 0,429$$

$$\pm 0,033 \text{ mg}$$

$$\bar{x}_8 = 1,115$$

$$\pm 0,100 \text{ mg}$$

$$\bar{x}_9 = 1,460$$

$$\pm 0,206 \text{ mg}$$

$$\bar{x}_8 - \bar{x}_7 = 0,686 \text{ mg}$$

$$p < 0,001$$

$$\bar{x}_9 - \bar{x}_8 = 0,345 \text{ mg}$$

$$p < 0,20$$

$$\bar{x}_9 - \bar{x}_7 = 1,031 \text{ mg}$$

$$p < 0,001$$

CORONARARTERIE

NIERENARTERIE

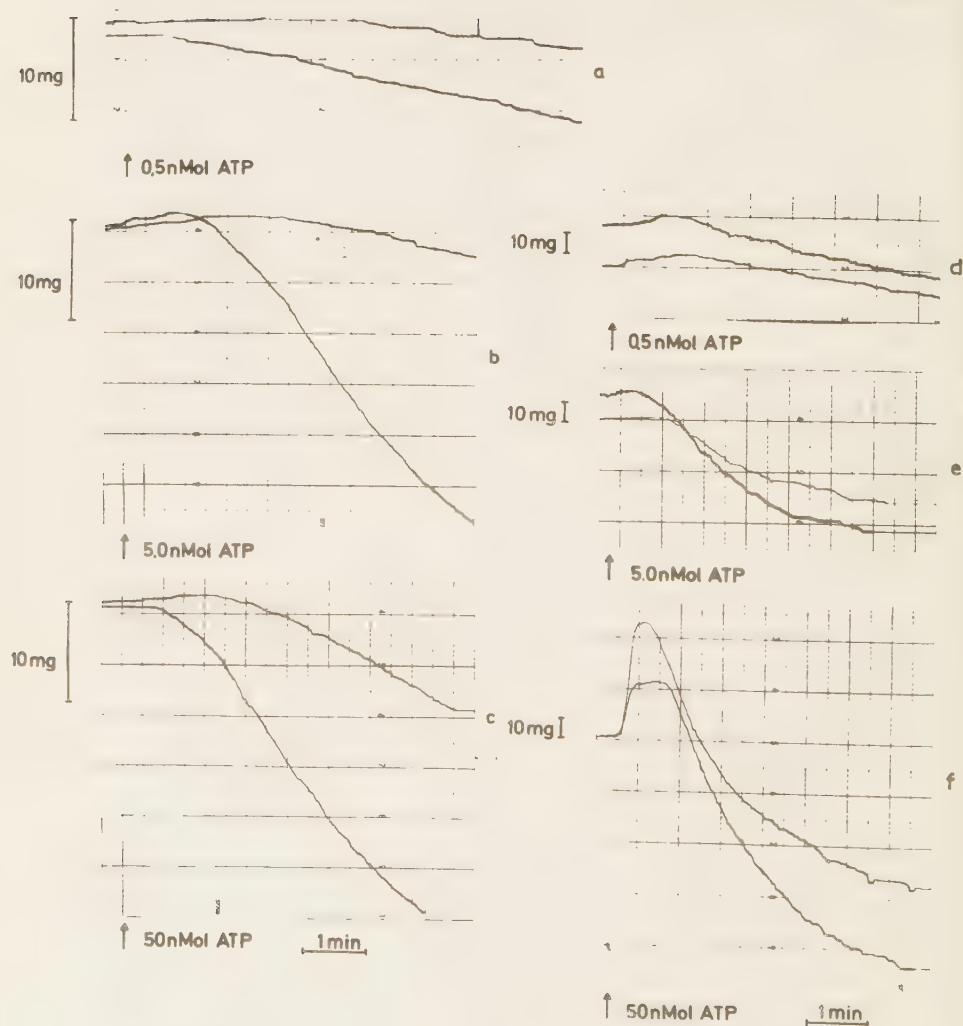


Abb. 5

Abb. 5 (s. S. 26)

Registrierung der Spannungsänderung von Coronar- und Nierenarterienstreifen nach Gabe von 0,5, 5,0 und 50,0 nMol ATP/ml Badflüssigkeit. In allen Abbildungen ist auf der Abszisse die Zeit und auf der Ordinate die Spannungsänderung in mg abzulesen, wobei ein Abweichen der Kurve nach unten Spannungsabnahme bedeutet. In Abb. 5a, b und c ist die Wirkung von 0,5, 5,0 und 50,0 nMol ATP/ml Badflüssigkeit an Streifen von Coronararterien wiedergegeben. Nach Gabe von ATP tritt in allen drei Registrierungen eine dosisabhängige Spannungsabnahme auf. Abb. 5d, e und f stellt die Reaktion der Streifen von Nierenarterien nach Gabe von 0,5, 5,0 und 50,0 nMol ATP/ml dar. In Abb. 5d und e führt ATP zu einer Spannungsabnahme der Gefäßstreifen. Nach Gabe von 50 nMol ATP/ml in Abb. 5 f tritt zunächst eine initiale Zunahme der Spannung auf, die nach ca. 30 sec in einen Spannungsabfall übergeht. In allen Versuchen wurden jeweils zwei Streifen getestet.

A 9. Vergleich der Wirkung von ATP an Nieren- und Coronararterien

Die bei Streifen von Nierenarterien aufgetretene initiale Spannungszunahme konnte an Streifen der Coronararterien nicht beobachtet werden.

Bei Gabe von 0,5; 5,0 und 50,0 nMol ATP/ml zeigte sich zwischen der Reaktion an Streifen von Coronar- und Nierenarterien kein signifikanter Unterschied (für 0,5 nMol ATP/ml $p < 0,60$; für 5,0 nMol $p < 0,20$; für 50,0 nMol $p < 0,050$; siehe Tab. 3).

B Vergleich der relativen Wirksamkeit von Adenosin, AMP und ATP an Streifen von Coronararterien

Vergleicht man die Wirkung von Adenosin und ATP an Coronarstreifen (siehe Tab. 8), so ergibt sich, daß ATP bei äquimolarer Dosierung eine etwa doppelt so starke Wirkung wie Adenosin entfaltet.

0,5 nMol ATP/ml ergaben eine mittlere Spannungsabnahme von 0,429 mg, während 0,5 nMol Adenosin/ml im Mittel 0,245 mg Spannungsabfall bewirkten. Die unterschiedliche Spannungsabnahme war statistisch signifikant ($p < 0,005$). 5,0 nMol ATP/ml verursachten eine Verringerung der Spannung von durchschnittlich 1,115 mg gegenüber 0,493 mg Spannungsabnahme durch 5,0 nMol Adenosin/ml. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Bei 50,0 nMol ATP/ml trat eine Spannungsabnahme von durchschnittlich 1,460 mg ein gegenüber 0,806 mg bei Gabe von 50,0 nMol Adenosin. Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,01$). Adenosin und AMP zeigten in äquimolarer Dosierung an Streifen von Coronararterien etwa gleich große Spannungsabnahmen. Es ergaben sich keine statistisch gesicherten Unterschiede. ATP hatte auch eine etwa doppelt so starke Wirkung wie AMP am Coronarstreifen. AMP in einer Dosierung von 0,5; 5,0 und 50,0 nMol/ml bewirkte eine durchschnittliche Spannungsminderung von 0,206 bzw. 0,615 bzw. 0,880 mg. Aus diesen und den für ATP angegebenen Werten ergibt sich bei äquimolarer Dosierung für alle drei Konzentrationen ein statistisch gesicherter Unterschied der Wirkungsintensität von AMP und ATP ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,001$ bzw. $p < 0,01$; siehe Tab. 8). Die Wirkungsintensität von ASN zu AMP zu ATP verhält sich an Streifen von Coronararterien bei 0,5 nMol wie 1 : 0,84 : 1,88. In der Dosierung von 5,0 nMol verhält sich die Wirkung dieser drei Substanzen wie 1 : 1,25 : 2,27. Das Verhältnis für 50,0 nMol beträgt 1 : 1,1 : 1,84. Daraus ergibt sich im Mittel ein Verhältnis der Wirkungsintensität von ASN zu AMP zu ATP wie 1 : 1,1 : 2,0.

TABELLE 8

Vergleich der Wirkungsstärken äquimolarer Mengen Adenosin, AMP und ATP an Coronarstreifen.

Spannungsabfall in mg pro mg Gefäßstreifen
nach Abgabe von

Konzentration nMol/ml	Adenosin	ATP	des Spannungs- abfalls in mg	p <
0,5	0,245 ± 0,037	0,429 ± 0,033	0,184	0,005
5,0	0,493 ± 0,050	1,115 ± 0,100	0,622	0,001
50,0	0,806 ± 0,063	1,460 ± 0,206	0,654	0,01
		nach Gabe von		
	AMP	ATP		
0,5	0,206 ± 0,024	0,429 ± 0,033	0,223	0,001
5,0	0,615 ± 0,042	1,115 ± 0,100	0,500	0,001
50,0	0,880 ± 0,082	1,460 ± 0,206	0,580	0,01

Wirkungsverhältnis im Mittel von:

Adenosin : AMP : ATP
1 : 1,1 : 2,0

C Wirkung von Dipyridamol an Streifen von Coronar- und Nierenarterien

An Streifen von Coronar- und Nierenarterien wurde die Wirkung von Dipyridamol geprüft. Nach Gabe von 10 μ g Dipyridamol an 9 Gefäßstreifen von Nierenarterien ergab sich eine Spannungsabnahme von im Mittel $0,822 \pm 0,048$ mg pro mg Gefäßstreifen. Dipyridamol in einer Dosierung von 10 μ g zeigte an 9 Streifen von Coronararterien eine Verminderung der Spannung im Mittel von $0,978 \pm 0,087$ mg pro mg Gefäßstreifen. Eine Übersicht ist in Tabelle 9 gezeigt. Die Spannungsabnahme ist ausgedrückt in mg pro mg Streifen. Bei einem Vergleich der Spannungsabnahme zwischen Streifen von Coronar- und Nierenarterien nach Gabe von Dipyridamol ergab sich ein Unterschied von im Mittel $0,156$ mg pro mg Gefäßstreifen. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p < 0,2$).

D Wirkung von Adenosin und Dipyridamol auf Gefäßstreifen der Vena portae

Die bisherigen Ergebnisse zeigten eine ausschließlich spannungsvermindernde Wirkung des Adenosins und Dipyridamols an isolierten Gefäßstreifen von Coronar- und Nierenarterien. Zur Frage, ob Adenosin und Dipyridamol möglicherweise auch eine Spannungszunahme bewirken könnten, wurden Streifen von anderen Gefäßgebieten untersucht. Die Vena portae stellte sich dafür als besonders geeignet heraus. In 21 Versuchen wurden 9 mal Adenosin, 6 mal Dipyridamol und 6 mal Adenosin und Dipyridamol der Badflüssigkeit zugegeben. Eine maximale Spannungszunahme wurde durch eine gleichzeitige Adenosin- und Dipyridamolgabe erzielt. Bei kombinierter Gabe von 10 μ g Dipyridamol und 10 μ g Adenosin erhöhte sich die Spannung des Gefäßstreifens im Mittel um 390 ± 85 mg. Ein typischer Versuch ist in Abbildung 6 dargestellt. Wurden die Pharmaka jedoch einzeln gegeben, so resultierte bei Gabe von 10 μ g Adenosin in 9 Versuchen nur eine Spannungszunahme von 282 ± 43 mg. Durch Gabe von 10 μ g Dipyridamol trat in 6 Versuchen eine Spannungszunahme des Streifens um nur 168 ± 141 mg auf. In diesen Testen am Streifen der Vena portae kam es während der Tonuszunahme zu einer Frequenzerhöhung der Spontanrhythmik. Diese betrug vor Gabe der Substanzen $3,0 \pm 0,02$ /Minute. In 9 Versuchen stieg durch 10 μ g Adenosin die Frequenz von $3,0 \pm 0,02$ /min auf $8,33 \pm 0,47$ /min an; bei 10 μ g Dipyridamol von $3,17 \pm 0,78$ /min auf $5,67 \pm 1,22$ /min; bei 10 μ g Adenosin plus 10 μ g Dipyridamol von $3,0 \pm 0,02$ auf $9,50 \pm 0,43$ /min. Während der Tonuszunahme, die 30 - 40 sec dauerte, verringerte sich gleichzeitig die Amplitudenhöhe bei Gabe von Adenosin um 21 %, bei Adenosin und Dipyridamol

TABELLE 9

Spannungsabnahme bei Streifen von Coronar- und Nierenarterien nach Gabe von 10 μ g Dipyridamol/ml.

Spannungsabnahme in mg pro mg Gefäßstreifen

bei Coronararterien	bei Nierenarterien
0,520	0,667
0,600	0,667
0,800	0,667
0,880	0,800
1,120	0,800
1,200	0,800
1,200	1,000
1,200	1,000
1,280	1,000

$$\bar{x}_1 = 0,978 \pm 0,087 \text{ mg}$$

$$\bar{x}_2 = 0,822 \pm 0,048 \text{ mg}$$

$$\bar{x}_1 - \bar{x}_2 = 0,156 \text{ mg}$$

$$p < 0,20$$

um 33 % und nach Dipyridamol um 35 %. Anschließend setzte eine Abnahme des Tonus ein unter Vergrößerung der Amplitude, die noch über den Ausgangswert anstieg.

E Ergebnisse und Diskussion der Wirkung von Adenosin und Isoproterenol an Gefäßstreifen von Nierenarterien bei Blockade der adrenergischen β -Rezeptoren

Die Gefäßdilatation durch Adenosin ist möglicherweise nach BRETSCHNEIDER et al. (14) durch eine den Brenzkatechinaminen ähnliche Transmittersubstanz verursacht oder wird über die adrenergischen Rezeptoren bewirkt (46). Um diese Hypothesen zu überprüfen, wurden Streifen von Nierenarterien mit adrenergischen β -Rezeptorenblockern behandelt. In Abbildung 7 c+d ist ein typischer Versuch wiedergegeben. Es zeigt sich, daß die Abnahme der Spannung von Gefäßstreifen der Nierenarterien nach Gabe von 5 nMol Adenosin durch den β -Rezeptorenblocker Kö 592⁺ nicht verringert wurde.

Hieraus ergibt sich, daß die dilatierende Wirkung von Adenosin auf die glatte Gefäßmuskulatur wahrscheinlich nicht über einen adrenergischen Überträgerstoff zustande kommt. Dies geht schon aus Befunden von BUSSMANN u. LOCHNER (18) hervor, die bei Perfusionsversuchen an Coronararterien zeigten, daß die dilatierende Wirkung von intracoronar verabreichtem Adenosin durch die β -Rezeptorenblocker nicht beeinträchtigt werden konnte. Von BOHR (11) wurde ein Verteilungsmuster der adrenergischen α - und β -Rezeptoren an Coronararterien aufgestellt. ZUBERBUHLER und BOHR (62) fanden, daß an Coronarstreifen bei Gabe von 1 μ /l Adrenalin eine Kontraktion und bei einer Dosierung von 100 μ /l eine Spannungszunahme auftrat, die nach 20 sec in einen Spannungsabfall überging. Da bei geringer Dosierung eine Spannungszunahme und bei größerer Konzentration von Adrenalin eine Abnahme der Spannung des Gefäßstreifens auftrat, nahmen die Autoren an, daß die α -Rezeptoren eine größere Empfindlichkeit aufwiesen, daß aber die β -Rezeptoren zahlenmäßig überwiegen.

Bei den vorliegenden Experimenten an Gefäßstreifen von Nierenarterien war es möglich, die adrenergische Rezeptorenverteilung abzuschätzen. Aus Abbildung 7 kann man schließen, daß dieses Verteilungsmuster von Rezeptoren an den Nierenarterien in den hier geschilderten Versuchen nicht vorliegt, sondern daß die α -Rezeptoren überwiegen. Die Abbildung 7 e zeigt, daß 4 μ Isoproterenol zunächst zu einer Verminderung der Spannung führen,

⁺ Kö 592 der Fa. C.H. Boehringer & Sohn, Ingelheim

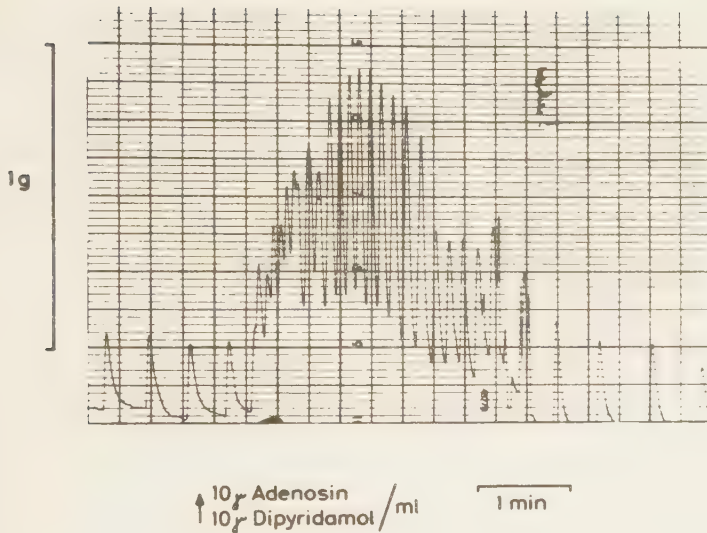


Abb. 6

Registrierung rhythmischer Kontraktionen eines Gefäßstreifens der Vena portae nach Gabe von $10\text{ }\mu\text{g}$ Adenosin und $10\text{ }\mu\text{g}$ Dipyridamol/ml. Auf der Abszisse ist die Zeit und auf der Ordinate die Spannungsänderung in g abzulesen, wobei ein Abweichen der Kurve nach oben eine Spannungszunahme bedeutet. Nach Gabe von $10\text{ }\mu\text{g}$ Adenosin und $10\text{ }\mu\text{g}$ Dipyridamol/ml Badflüssigkeit tritt eine initiale Spannungszunahme auf, die nach ca. 30 sec wieder auf den Ausgangszustand abfällt. Während der Spannungszunahme verringert sich die Amplitude der Kontraktionen bei gleichzeitiger Zunahme der Frequenz. Mit Einsetzen des Spannungsabfalls tritt eine Vergrößerung der Amplitude sowie eine Abnahme der Frequenz ein.

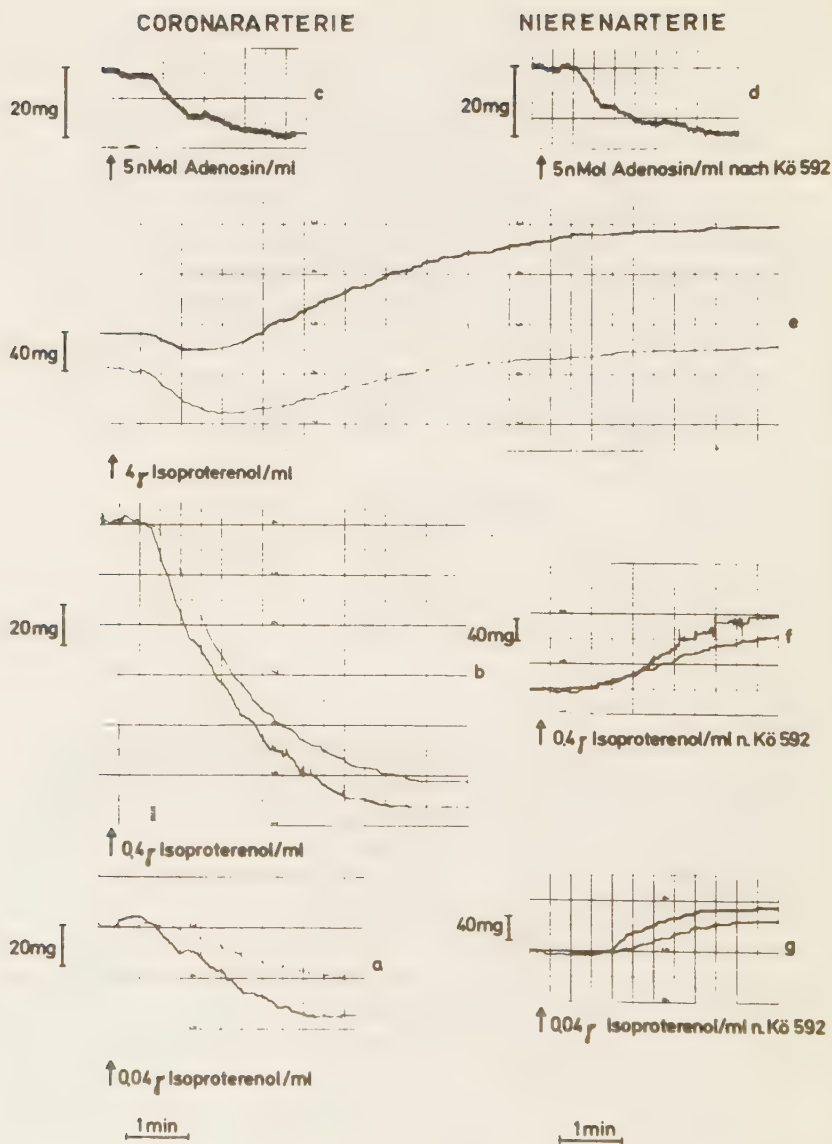
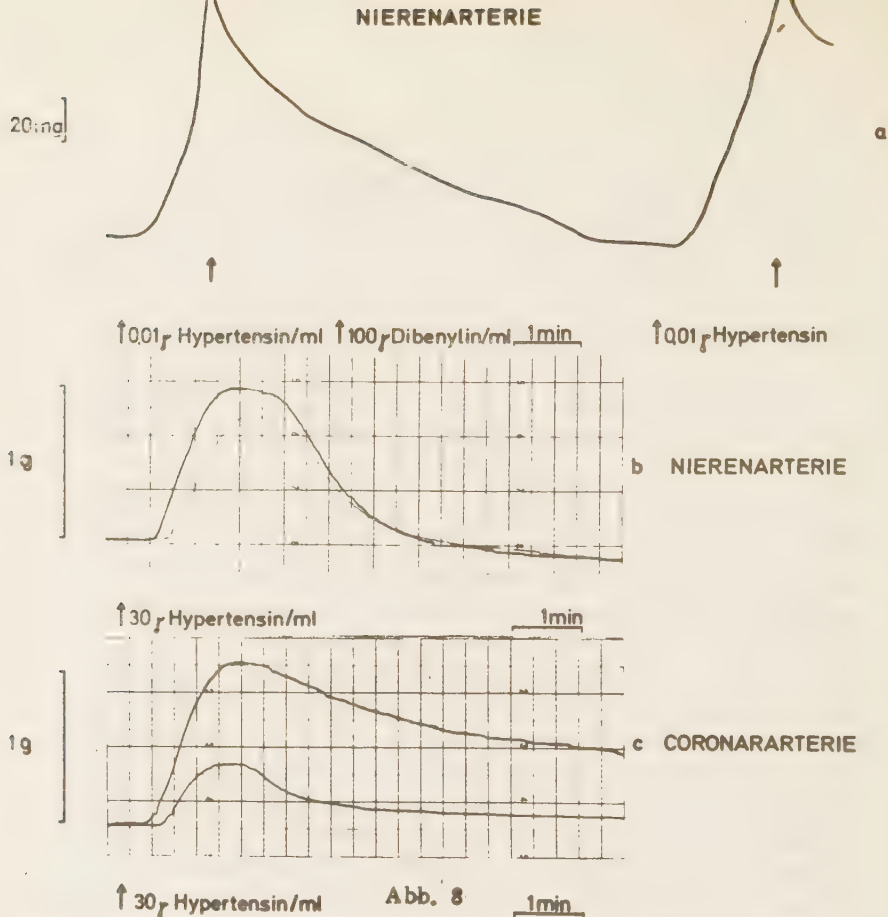


Abb. 7

Abb. 7 (s. S. 34)

Registrierung der Spannungsänderung von Nierenarterienstreifen nach Gabe von Adenosin und Isoproterenol vor und nach Blockierung der β -Rezeptoren mit Kö 592.

In allen Abbildungen ist auf der Abszisse die Zeit und auf der Ordinate die Spannungsänderung in mg abzulesen, wobei ein Abweichen der Kurve nach unten Spannungsabnahme bedeutet. In Abb. 7a, b und e ist die Wirkung von 0,04, 0,4 und 4,0 μ Isoproterenol/ml Badflüssigkeit dargestellt. Nach Gabe von 0,04 und 0,4 μ Isoproterenol/ml tritt in Abb. 6a und b eine Spannungsabnahme auf. In Abb. 6e führen 4 μ Isoproterenol/ml zunächst zu einer initialen Verringerung der Spannung, die anschließend in eine Spannungszunahme übergeht. Abb. 7g und f stellen die Reaktion von 0,04 und 0,4 μ Isoproterenol nach Blockierung der β -Rezeptoren mit Kö 592 dar. In beiden Fällen führt Isoproterenol zu einer Spannungszunahme. Abb. 7c zeigt die Wirkung von 5 nMol Adenosin/ml und Abb. 7d die Reaktion von 5 nMol Adenosin/ml nach Blockierung der β -Rezeptoren mit Kö 592. In beiden Versuchen tritt eine Spannungsabnahme auf, obwohl in Abb. 7d die β -Rezeptoren blockiert waren. Außer in Abb. 7c und d wurden jeweils zwei Streifen getestet.



Registrierung der Spannungsänderung von Coronar- und Nierenarterienstreifen nach Gabe von Hypertensin mit und ohne Blockierung der adrenergischen α -Rezeptoren durch Dibenylin. In allen drei Abbildungen ist auf der Abszisse die Zeit und auf der Ordinate die Spannungsänderung (bei Abb. 8 in mg bzw. g) abzulesen, wobei ein Abweichen der Kurve nach unten Spannungsabnahme bedeutet. In Abb. 8a ist die Wirkung von 0,01_f Hypertensin/ml an Streifen von Nierenarterien wiedergegeben. Nach Eintritt der Spannungszunahme wird die Badflüssigkeit gewechselt und die α -Rezeptoren mit 100_f Dibenylin/ml blockiert. Trotz der Blockierung der α -Rezeptoren führt eine erneute Gabe von 0,01_f Hypertensin/ml zu der gleichen Spannungszunahme wie vor Blockierung der Rezeptoren.

Abb. 8b und c zeigt die Wirkung von 30_f Hypertensin/ml an Streifen von Nierenarterien (Abb. 8b) und Coronararterien (Abb. 8c). In beiden Abbildungen tritt eine vergleichbare maximale Spannungszunahme bis zu 1000 mg auf. Außer in Abb. 8a wurden jeweils zwei Streifen gleichzeitig getestet.

die nach 60 sec in eine Spannungszunahme übergeht. Die Tatsache, daß Isoproterenol⁺ hauptsächlich als ein β -Rezeptorenstimulanz angesehen wird (1, 45) und selbst diese Substanz nach einem vorübergehenden Spannungsabfall zu einer Zunahme der Spannung führt, läßt darauf schließen, daß die α -Rezeptoren an der Nierenarterie überwiegen. Dieses wird noch durch Abbildung 7 a, b, f und g verdeutlicht. Isoproterenol in einer Dosierung von 0,4 bzw. 0,04 μ /ml bewirkte nach β -Rezeptorenblockade durch Kö 592 eine Spannungszunahme von im Mittel 134 mg bzw. 74 mg, während die gleiche Konzentration von Isoproterenol ohne Vorbehandlung des Gefäßstreifens mit Kö 592 einen Spannungsabfall von im Mittel 135 mg bzw. 48 mg bewirkte. Aus diesen Befunden ergibt sich ferner, daß Isoproterenol nicht nur eine vorwiegend die β -Rezeptoren stimulierende Substanz ist, sondern auch eine geringe, aber nach β -Rezeptorenblockade deutliche α -Rezeptoren stimulierende Wirkung besitzt.

F Ergebnisse und Diskussion der Wirkung von Hypertensin auf Gefäßstreifen von Coronar- und Nierenarterien

Im vorigen Kapitel wurde anhand von Versuchen mit Isoproterenol und β -Rezeptorenblockern gezeigt, daß an Streifen von Nierenarterien die α -Rezeptoren überwiegen. DIESTLER et al. (21) teilten Versuchsergebnisse mit, aus denen hervorging, daß die Wirkung von Angiotensin über eine Freisetzung von Noradrenalin an den sympathischen Nervenendigungen zustande kommen soll. Auch KEATINGE (42) diskutiert diese Möglichkeit, kommt aber zu dem Schluß, daß der größte Teil der Wirkung dieses Hormons durch einen direkten Effekt an der Gefäßmuskulatur zustande kommt. Den Ergebnissen von DIESTLER et al. (21) zufolge müßte die durch Angiotensin - über eine Freisetzung von Noradrenalin - bewirkte Vasokonstriktion durch Blockierung der α -Rezeptoren aufgehoben werden können. Deshalb wurden Experimente an isolierten Gefäßstreifen durchgeführt, die zur Prüfung dieser Hypothese beitragen sollten.

In Abbildung 8 sollen die Ergebnisse anhand eines typischen Versuchs veranschaulicht werden. Nach Gabe von 0,01 μ Hypertensin/ml trat eine deutliche Spannungszunahme des Nierengefäßstreifens von 70 mg innerhalb einer Minute auf. Danach wurde ein Badwechsel vorgenommen, worauf die Spannung auf den Ausgangswert zurückging. Nach Blockade

⁺ Aludrin der Fa. C.H. Boehringer & Sohn, Ingelheim

der α -Rezeptoren mit 100 μ g Dibenylin/ml wurde erneut 0,01 μ g Hypertensin/ml verabreicht. Die anschließende Spannungszunahme erreichte nach einer Minute wieder den gleichen Wert wie vor der α -Rezeptorenblockade (70 mg). Bei dieser geringen Dosis von Hypertensin trat also noch keine Tachyphylaxie auf, wie sie von DIESTLER et al. (21) und in eigenen Versuchen beobachtet wurde. BOHR et al. (9) konnten nach Gabe von 1 μ g Angiotensin/ml bei Nierengefäßstreifen keine Spannungszunahme beobachten, was im Gegensatz zu den hier mitgeteilten Ergebnissen steht. Es ist schwer, eine Ursache für diese Diskrepanz zu finden. Es ist möglich, daß durch Gabe einer geringen Testdosis in den BOHR'schen Versuchen bereits Tachyphylaxie an den Gefäßstreifen aufgetreten war. Die Befunde an Streifen von Nierenarterien, deren α -Rezeptoren blockiert waren, sprechen gegen die Annahme von DIESTLER et al. (21), daß die konstriktorische Wirkung von Angiotensin auf die glatte Gefäßmuskulatur durch Freisetzung von NA bedingt sei. Außerdem würde man nach dieser Hypothese erwarten, daß wie in Abbildung 8 c dargestellt, an den Coronararterien nach Freisetzung von Noradrenalin durch Angiotensin eher eine Dilatation auftreten würde, da nach BOHR (11) in diesem Gefäßabschnitt die β -Rezeptoren überwiegen.

In Abbildung 8 b und c wird die Wirkung von 30 μ g Hypertensin/ml an Streifen von Nieren- (Abb. 8 b) und Coronararterien (Abb. 8 c) des gleichen Tieres wiedergegeben. In beiden Fällen kommt es nach ca. 80 sec zu einer vergleichbaren maximalen Spannungszunahme (bis zu 1000 mg), die, obwohl Hypertensin weiter in dem Bad verbleibt wieder abfällt und sich dem Ausgangswert nähert. Dieses Phänomen wurde auch von BOHR und JOHANSSON (10) an Streifen von Coronar- und Mesenterialarterien beschrieben. Die starke Zunahme der Spannung von Coronar- und Nierenarterienstreifen bei Gabe von Hypertensin stimmt mit den Ergebnissen bei Perfusionsversuchen überein, bei denen Hypertensin zu einer starken Abnahme der Coronardurchblutung (34) bzw. Nierendurchblutung (29) und des renalen Plasmaflusses führte (8).

IV. DISKUSSION

A Wirkung von Adenosin und Dipyridamol auf die Coronargefäße

Von verschiedenen Autoren (6, 13, 31) wurde Adenosin als Mittlersubstanz für die physiologische Regulation der Coronardurchblutung vorgeschlagen. Adenosin ist ein potenter Coronardilatator (6, 7, 12, 36), während es im Mesenterialgebiet weniger wirksam ist (54), an Nieren (5, 12, 40, 56) und Lunge (28) sowohl konstringierend als auch dilatierend wirkt. BERNE (6) fand im Blut von anoxisch perfundierten Herzen die Abbauprodukte des Adenosins, Inosin und Hypoxanthin. Nach Hemmung der Adenosindesaminase mit 8-Azaguanin konnte unter ähnlichen experimentellen Bedingungen auch Adenosin im Perfusat nachgewiesen werden (41, 50). BERNE schloß aus seinen Befunden, daß Adenosin über den Herzstoffwechsel die physiologische Regulation der Coronardurchblutung bewirkt. Da Adenosin im Gegensatz zu den anderen Adeninucleotiden die Zellmembran gut permeieren kann (13, 39), schlossen auch GERLACH et al. (30) und BERNE (6), daß das im Myocard entstandene Adenosin nach Diffusion zur Endstrombahn für die Coronarregulation verantwortlich sein könnte. Nach BRETSCHNEIDER (13) soll der bei der Hypoxie im Myocard auftretende Adenosinanstau zur Freisetzung eines katecholaminähnlichen Überträgerstoffes führen, der über eine Stimulierung der β -Rezeptoren zu einer Coronardilatation führen soll. Bei den vorliegenden Experimenten an Coronarstreifen jedoch führte Adenosin mit und ohne vorausgehende β -Rezeptorenblockade zu einem gleichgroßen Spannungsabfall, so daß es sich wahrscheinlich um eine direkte Wirkung des Adenosins auf die Gefäßmuskulatur handelt. Diese Auffassung steht auch im Einklang mit Befunden von GERLACH et al. (30).

Dipyridamol hemmt die Adenosindesaminase (31) und führt somit zu einem Anstau von Adenosin im Myocard, was nach Meinung von DEUTICKE u. GERLACH (20) für den coronardilatierenden Effekt von Dipyridamol verantwortlich ist. KOSS et al. (43) und BUNAG et al. (17) führen dagegen die coronardilatierende Wirkung des Dipyridamols auf einen verringerten Abbau von Adenosin im Plasma zurück, da Adenosin in Gegenwart von Dipyridamol schlechter durch die Erythrozytenmembran permeieren und deshalb nicht von der Adenosindesaminase der Erythrozyten abgebaut werden kann. Auf Grund ihrer Befunde an perfundierten Hundherzen kommen KÜBLER (44) und SPIECKERMANN (55) zu der Ansicht.

daß die coronardilatierende Wirkung des Dipyridamols weder durch seine die Adenosindesaminase inhibierende, noch durch seine die Adenosin-permeation hemmende Wirkung erklärt werden kann. Sie nehmen vielmehr an, daß es zwar zu einem Anstau von Adenosin im Myocard kommt, wegen der durch Dipyridamol bedingten Permeabilitätshemmung für Adenosin aber die Zwischenschaltung einer die Dilatation auslösenden Transmittersubstanz gefordert werden muß.

Diese frei verschiedenen Anschauungen über die coronardilatierende Wirkung von Adenosin und Dipyridamol konnten am einfachen Modell des Coronargefäßstreifens überprüft werden. Vorteilhaft war bei dieser experimentellen Anordnung, daß die Coronargefäßstreifen keinen Kontakt mit der Arbeitsmuskulatur hatten und daher die Stoffwechselprozesse der Arbeitsmuskulatur die Wirkung der Pharmaka auf die glatte Gefäßmuskulatur nicht beeinflussen konnten. Falls die am Coronargefäßstreifen dilatierende Wirkung von Dipyridamol durch eine Adenosinkonzentrationserhöhung erfolgt, müßte das sich in der glatten Gefäßmuskulatur anstauende Adenosin aus dem Stoffwechsel der glatten Gefäßmuskulatur selbst hervorgehen. Adenosin wurde zwar im Myocard und in Nieren nachgewiesen (32), nicht aber in Gefäß- und Skelettmuskulatur (7). Es ist bisher nicht nachgewiesen, ob Adenosin in der Gefäßmuskulatur in einer Konzentration entstehen kann, die für eine Gefäßdilataion ausreicht. Diese Frage soll in einer Überschlagsrechnung überprüft werden: Der Gehalt der Gesamtnucleotide in der taenia coli des Meerschweinchens errechnet sich nach BÜEDING et al. (15) auf ungefähr $2 \mu\text{Mol/g}$ Feuchtgewicht. In der glatten Gefäßmuskulatur ist der Gehalt an Gesamtnucleotiden wegen der starken Beimengung von elastischen Fasern wahrscheinlich eher noch kleiner. Bei einem Gewicht des Gefäßstreifens von 50 mg kann aus den Gesamtnucleotiden eines Gefäßstreifens also maximal 27% Adenosin entstehen, falls eine Neusynthese, die wegen des Fehlens des zur Neubildung nötigen Enzymsystems unwahrscheinlich ist, nicht erfolgt. Da die Gefäßstreifen auf Dipyridamol mindestens 12 Stunden ansprechbar waren, kann pro Minute maximal nur $0,036\%$ Adenosin gebildet werden. Die kleinste Menge exogen zugeführten Adenosins, die eine Gefäßreaktion bewirkte, betrug aber $0,2\%$. Es ist daher unwahrscheinlich, daß die in der glatten Gefäßmuskulatur gebildete Adenosinmenge für eine durch Dipyridamol hervorgerufene Spannungsabnahme ausreichend ist. Für diese These der direkten Wirkung von Dipyridamol auf die Gefäßmuskulatur spricht auch die Tatsache, daß der Eintritt der Spannungsabnahme des Gefäßstreifens nach Gabe

von Dipyridamol praktisch nach der gleichen Zeit einsetzt, wie nach Gabe von Adenosin (20 - 40 sec). Bei einem allmählichen Anstau von endogen gebildetem Adenosin in der glatten Muskelzelle durch die von Dipyridamol bewirkte Permeationshemmung, müßte der Eintritt der Dilation nach Gabe von Dipyridamol wesentlich später einsetzen. Allerdings ist es möglich, daß endogen gebildetes Adenosin eine stärkere Wirkung als exogen zugeführtes Adenosin entfaltet, was auch von ONO et al. (47) diskutiert wird.

Die bei den isolierten Gefäßstreifen nach Gabe von Adenosin und Dipyridamol beobachtete Spannungsabnahme läßt sich am besten durch eine direkte Wirkung dieser Substanzen auf die Gefäßmuskelzelle erklären. Diese Annahme wird auch durch elektrophysiologische Befunde, die von IMAI (38) nach Gabe von Adenosin an der taenia coli des Meerschweinchens beobachtet wurden, unterstützt. Er fand, daß bei Abnahme der Spannung durch Adenosin gleichzeitig eine Hyperpolarisation der Membran und eine Inhibition der Spikeentladungen auftrat.

B Wirkung von Adenosin auf die Nierengefäße

Aus der gegensätzlichen Wirkung von Adenosin an Nieren- und Coronargefäßen schloß BRETSCHNEIDER (13) auf das Bestehen einer dem Isopropylnoradrenalin nahestehenden Transmittersubstanz, die über die adrenerischen Rezeptoren der Gefäße wirken sollte. Dadurch könnte die konstringierende Wirkung von Adenosin an der Niere erklärt werden. Nach THURAU (56) erklärt sich die konstringierende Wirkung von Adenosin an der Niere jedoch aus einer Freisetzung von Renin und Angiotensin durch das dem juxtaglomerulären Apparat angebotene Adenosin. An Renin verarmten Nieren trat nämlich kaum eine Erniedrigung der Nierendurchblutung bei Gabe von Adenosin ein (56). Die Frage, ob Adenosin an der Niere durch Freisetzung einer über die adrenergischen Rezeptoren wirksame Transmittersubstanz, über eine Renin-Angiotensinfreisetzung (56) oder durch eine direkte Wirkung an der Gefäßmuskulatur zustande kommt, konnte an Gefäßstreifen für einen bestimmten Abschnitt der Strombahn (Nierenarterien vom Hund, 1 - 2 mm Durchmesser) eindeutiger untersucht werden. Die Tatsache, daß sich durch Adenosin an Gefäßstreifen von Nierenarterien sofort deutliche Spannungsabnahmen einstellten und sich die Spannungsänderung durch β -Rezeptorenblockade nicht abschwächen ließ, spricht für eine direkte Wirkung von Adenosin auf die Gefäßmuskulatur und gegen

die Annahme einer katecholaminartigen Transmittersubstanz. Obwohl Adenosin an Streifenpräparaten der Nierenarterie eine Spannungsabnahme bewirkte, lassen sich die scheinbar gegensätzlichen Befunde von THURAU (56) zwanglos so interpretieren, daß die ebenfalls vom Adenosin bewirkte Renin-Angiotensin-Freisetzung mit Konstriktion des Vas afferens die durch Adenosin erfolgte Dilatation der vorgeschalteten Arterien überwiegt und somit insgesamt eine Abnahme der Nierendurchblutung herbeigeführt wird. Für eine direkt konstringierende Wirkung von Adenosin an Streifen von Nierenarterien gab es keinen Anhalt.

C Vergleich der relativen Wirksamkeit von Adenosin, AMP und ATP an Coronararterien

Adenosin (ASN) und seine phosphorylierten Derivate AMP und ATP sind wirksame gefäßdilatierende Stoffe (54, 60, 61). Jedoch wurden unterschiedliche Befunde über die relative Wirksamkeit dieser Substanzen in Perfusionsversuchen mitgeteilt. GREEN und STONER (35) und SCHOEDEL (52) fanden keinen Unterschied in der relativen Wirksamkeit dieser Substanzen bei Perfusionsversuchen an Kaninchenherzen. FLEISCH et al. (23, 24) konnten zeigen, daß ATP im Vergleich zu anderen Adenin-nucleotiden die Coronararterien von Hunden am stärksten dilatiert. Die Experimente anderer Autoren (5, 33, 57) ergaben, daß AMP und Adenosin die größte Wirksamkeit aufwiesen. Bei Perfusionsversuchen von WINBURY et al. (60) an Coronararterien des Hundes verhielt sich die Wirkung von ATP : AMP : Adenosin wie 100 : 28 : 25. WOLF u. BERNE (61) fanden, daß sich AMP und Adenosin in ihrer Wirkung auf die Coronardurchblutung etwa gleich verhalten, während ATP in äquimolaren Dosen eine vierfach stärkere Zunahme der Coronardurchblutung bewirkte. SCHOLTHOLT et al. (53) konnten am Hund diese Wirkungsrelation zwischen ASN und ATP nicht bestätigen. Bei intracoronarer Dauerinfusion äquimolarer Mengen von ASN und ATP war das Wirkungsverhältnis 1 : 1. Die Versuche dieser Autoren mit ASN, AMP und ATP wurden an Meerschweinchenherzen durchgeführt und ergaben, daß die AMP-Wirkung signifikant schwächer als die von ASN war.

Die Ergebnisse an isolierten Gefäßstreifen zeigen trotz der unterschiedlichen Untersuchungsmethode eine gute Übereinstimmung mit den von WINBURY et al. (60) und WOLF u. BERNE (61) mitgeteilten Befunden hinsichtlich der stärkeren Wirksamkeit von ATP gegenüber AMP und ASN. ATP : AMP : ASN = 100 : 28 : 25 (WINBURY et al.); 4 : 1 : 1 (WOLF u. BERNE); 2 : 1 : 1 (Ergebnisse bei Gefäßstreifen). Dabei ist

es ohne weiteres denkbar, daß eine doppelt so starke Wirkung von ATP gegenüber ASN und AMP auf die isometrische Spannungsänderung an den Gefäßstreifen durchaus einer vierfachen Wirkung auf die Durchblutung perfundierter Gefäße entsprechen kann.

Die oben zitierten Autoren führten die Perfusionsversuche mit Adenin-nucleotiden durch, um unter anderem festzustellen, ob ATP oder seine Abbauprodukte für die Wirksamkeit an der glatten Gefäßmuskulatur verantwortlich sein könnten. Dabei ist es interessant festzustellen, daß Adenosin, welches sehr leicht in die glatten Gefäßmuskelzellen diffundieren kann (13, 39), eine schwächere Wirksamkeit entfaltet als ATP, obwohl dieses wegen seiner starken Polarisierung die Zellmembran nicht permeieren kann. Dieser Befund läßt sich nur dann deuten, wenn man annimmt, daß die Wirkung von ATP über einen Receptor an der Membran der Gefäßmuskelzelle zustande kommt, wobei es aber immer noch schwierig ist, zu erklären, wie das ATP so schnell durch die Gefäß-intima hindurch an die Membran der glatten Muskelzelle gelangen soll.

Die Befunde von WINBURY et al. (60) und WOLF u. BERNE (61) an perfundierten Hundeherzen zeigten, daß ATP deutlich wirksamer war als AMP und ASN. ROWE et al. (51) fanden, daß ATP den Coronarfluß um 534,2% und ASN um 573,6% steigert, d.h. kein wesentlicher Wirkungsunterschied besteht, was er darauf zurückführt, daß ATP, bevor es an die Widerstandsgefäße des Myocards gelangt, größtenteils schon dephosphoryliert sei. Dagegen konnte FOLKOW (52) zeigen, daß ATP in der Lunge, nicht aber im Blut abgebaut wird. Er inkubierte Blut mit einer ATP-Lösung 2 Minuten lang bei 37°C und konnte keine Verminderung der durchblutungssteigernden Wirkung gegenüber dem nicht inkubierten Kontrollwert feststellen. WOLF u. BERNE (61) fanden bei ihren Perfusionsversuchen an Hunden mit ATP neben der Coronardilatation auch einen vermehrten Sauerstoffverbrauch des Myocards, der seinerseits einen Teil der Zunahme des Coronarflusses bewirken könnte. Von FOLKOW (52) wurde die Möglichkeit diskutiert, daß ATP nicht direkt auf die Gefäßmuskulatur wirkt, sondern möglicherweise über eine vom ATP freigesetzte Transmittersubstanz. Acetylcholin und Histamin konnte er aber als Transmittersubstanzen ausschließen. PARRATT (48) hat darauf hingewiesen, daß die Plasmakinine, Bradykinin und Kallidin, als Überträgerstoffe für die Coronardilatation in Frage kommen könnten.

Der quantitative Unterschied, den die einzelnen Autoren für die Gefäßwirksamkeit der Adennucleotide angeben, könnte bedingt sein durch

die Perfusionstechnik, bei der verschiedene, in ihrem genauen Wirkungsmechanismus unbekannte Faktoren eine eindeutige Interpretation der Ergebnisse erschweren. Zur Diskussion können folgende Faktoren gestellt werden, die bei den Perfusionsversuchen zu unterschiedlichen Befunden über die Wirksamkeit der Adeninnucleotide an den Gefäßen geführt haben könnten:

1. Abbau der infundierten Adeninnucleotide im Blut und in der Lunge (22, 25, 51).
2. Herzfrequenzsteigerung durch die infundierten Adeninnucleotide mit verändertem Stoffwechselstatus, vermehrtem O_2 -Verbrauch und damit verbundener Coronardilatation (22, 51, 61).
3. Freisetzung einer gefäßaktiven Transmittersubstanz (48) durch ATP (52).

Bei den Untersuchungen an Gefäßstreifen spielen diese Störfaktoren keine Rolle, da kein Blut zur Perfusion verwendet wurde, und das umgebende Myocard bzw. Nierenparenchym mit seinen Stoffwechselprozessen keinen Einfluß auf die glatte Gefäßmuskulatur haben konnte. Auch dürfte die Wirkung von Plasmakininen als mögliche Transmittersubstanz für die physiologische Gefäßregulation, wie sie von PARRATT (48) diskutiert wurde, bei der Technik mit Gefäßstreifen ausgeschlossen sein. Bradykininogen, welches zur Freisetzung von Plasmakininen notwendig ist, ist nach WERLE (48) im Interstitium - im Gegensatz zum Plasma - nur in sehr geringer Konzentration vorhanden. Nach 2-stündiger Spülung der Gefäßstreifen mit Krebs-Henseleitlösung dürfte die Konzentration von Bradykininogen zu gering sein, um eine ausreichende Menge von Bradykinin oder Kallidin im Präparat freizusetzen.

Die hier im Ergebnisteil wiedergegebenen isometrischen Spannungsänderungen von Gefäßstreifen nach Gabe von ASN, AMP und ATP lassen also Schlüsse auf die direkte Wirkung der Adeninnucleotide an der Gefäßmuskulatur zu. Im Gegensatz dazu beziehen sich die von den vorher angeführten Autoren mitgeteilten Befunde bei Verabreichung von Adeninnucleotiden auf Durchblutungsänderungen an perfundierten Herzen und sind wegen der oben angeführten Gründe schwerer zu interpretieren.

D Wirkung von Adenosin und Dipyridamol an Gefäßstreifen der Vena portae

Die Befunde an Gefäßstreifen von Coronar- und Nierenarterien zeigten in allen untersuchten Fällen eine Spannungsabnahme durch Adenosin und Persantin. Im Zusammenhang mit diesen Befunden ist es interessant, daß IMAI und TAKEDA (38) einen dilatierenden Effekt von Adenosin bei

Versuchen an *taenia coli* des Meerschweinchens fanden. Diese Spannungsabnahme beruhte auf einer Hyperpolarisation der Membran und einem Sistieren der spontanen Spikeentladungen. Es ist anzunehmen, daß es sich bei den Spannungsabnahmen an Streifen von Coronar- und Nierenarterien des Hundes um die gleichen elektrophysiologischen Vorgänge handelt. Adenosin und Persantin bewirkten jedoch am Streifenpräparat der Vena portae eine Spannungszunahme. Während dieser trat eine Frequenzerhöhung der Spontanrhythmik und eine Verringerung der Amplitude auf. Diese Ergebnisse lassen sich durch Befunde von BÜLBRING (16) erklären, die an der *taenia coli* des Meerschweinchens zeigen konnte, daß bei zunehmender Dehnung, d. h. erhöhter Spannungslage die Frequenz der Spontanrhythmik zunimmt verbunden mit einer Verkleinerung der Amplituden. Die Frequenzerhöhung der Spontanrhythmik entsprach einer Vermehrung der Spikeentladungen. Neuere Befunde von FUNAKI (27) und AXELSSON et al. (2) - erhoben an isolierten Gefäßstreifen der Vena portae von Ratten - ergaben eine Spannungszunahme der glatten Gefäßmuskulatur nach Gabe von Adrenalin und Noradrenalin. Diese Spannungszunahme war begleitet von einer Frequenzerhöhung der Spontanrhythmik bei Abnahme der Amplitudenhöhe. Den einzelnen phasischen Kontraktionen gingen jeweils ein Aktionspotential oder Gruppen von Aktionspotentialen voraus. In den hier gezeigten Versuchen führten Adenosin und Persantin zu einer Spannungszunahme, bei der sich ebenfalls die Frequenz der Spontanrhythmik erhöhte unter gleichzeitiger Verringerung der Amplitudenhöhe. Da sich die mechanische Reaktion der Gefäßstreifen nach Gabe von Adenosin und Persantin einerseits und Adrenalin andererseits entsprachen, ist anzunehmen, daß ihnen auch in den vorliegenden Versuchen die gleichen elektrophysiologischen Vorgänge zugrunde liegen.

SCHOLTHOLT et al. (54) konnten an Perfusionsversuchen in vivo zeigen, daß nach i. v. Injektion von Adenosin eine Erhöhung der Pfortaderstromstärke und damit eine Dilatation eintrat. Diese Pfortaderdilatation scheint den hier mitgeteilten Kontraktionen der Pfortaderstreifen zu widersprechen. Berücksichtigt man aber den von FRANKLIN (26) und PAYARD (49) mitgeteilten Befund, daß die Gefäßmuskulatur der Vena portae besonders am proximalen Abschnitt vornehmlich longitudinal verläuft, so resultiert aus einer Kontraktion der zur Längsachse parallel angeordneten Gefäßmuskulatur eine Erweiterung (3) des Pfortaderlumens. was mit den von SCHOLTHOLT et al. (54) mitgeteilten Ergebnissen im Einklang steht.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wurde eine Versuchsanordnung beschrieben, mit der es möglich war, Spannungsänderungen von spiralig aufgeschnittenen Arterien und Venen des Hundes zu registrieren. Dazu wurden Konservierungsverfahren geprüft, die es ermöglichten, daß die Reaktionsfähigkeit der Gefäßstreifen auf Gabe von verschiedenen Pharmaka bis zu maximal 3 Tagen erhalten blieben.
2. Adenosin, AMP und ATP bewirkten sowohl an Streifen von Nierenarterien als auch an Streifen von Coronararterien konzentrationsabhängige Spannungsabnahmen. Adenosin bewirkte bei Coronargefäßstreifen eine stärkere Spannungsabnahme pro mg Gefäßstreifen als an Streifen von Nierenarterien.
3. Das Verhältnis der Wirkung äquimolarer Dosen von Adenosin, AMP und ATP auf die Spannungsänderung von Coronarstreifen wurde geprüft. Adenosin und AMP zeigten etwa gleich große Spannungsabnahmen. ATP war jedoch etwa doppelt so wirksam.
4. Dipyridamol bewirkte an Streifen von Nieren- und Coronararterien Spannungsabnahmen. Zwischen der Wirkung auf Nieren- und Coronararterien bestand kein signifikanter Unterschied.
5. Adenosin und Dipyridamol verursachten an logitudinal geschnittenen Streifen der Vena portae Spannungszunahmen, welche am größten waren, wenn beide Pharmaka gleichzeitig verabreicht wurden. Bei Spannungszunahme nach Gabe von Adenosin und Dipyridamol trat eine Frequenzerhöhung der Spontanrhythmik auf.
6. Die Wirkung von Adenosin und Isoproterenol an Gefäßstreifen von Nierenarterien wurde geprüft. Dabei zeigte sich, daß Adenosin nicht über die adrenergischen Rezeptoren wirkt. In dem geprüften Gefäßabschnitt der Nierenarterie sind überwiegend adrenergische α -Rezeptoren lokalisiert.
7. Die Spannungszunahme bei Streifen von Coronar- und Nierenarterien nach Gabe von Hypertensin kommt wahrscheinlich nicht über eine Freisetzung von Noradrenalin zustande.
8. Die den vorliegenden Befunden zu Grunde liegende Versuchsanordnung gestattet es, eine Aussage zu machen über die direkte Wirkung der geprüften Substanzen an der Gefäßmuskulatur.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ARIENS, E.J. : The structure-activity relationships of beta
adrenergic drugs and beta adrenergic
blocking drugs.
Annals of the N. Y. Acad. of Sci. 139,
606 (1967)

- 2) AXELSSON, J. , B. JOHANSSON, O. JONSSON, a. B. WAHLSTRÖM:
The effects of adrenergic drugs on electrical
and mechanical activity of the portal vein.
Bibl. anat. 8, 16 (1966)

- 3) BARDELEBEN, K. : Amtl. Ber. Deutsch. Naturforscher u. Ärzte,
München 228 (1877) (zitiert nach FRANKLIN,
K.J. (26)

- 4) BARR, L. , D.F. BOHR, a. V. HEADINGS:
Recovery of carotid artery strips from cold
storage.
Fed. Proc. 19, 258 (1960)

- 5) BENNET, D.W. , a. A.N. DRURY:
Further observations relating to the physiolo-
gical activity of adenine compounds.
J. Physiol. 72, 288 (1931)

- 6) BERNE, R. M. : Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role
in regulation of coronary blood flow.
Am. J. Physiol. 204, 317 (1963)

- 7) BERNE, R. M. : Metabolic regulation of blood flow.
Circul. Res. Suppl. I, 14, I-261 (1964)

- 8) BOCK, K.D. u. H. -J. KRECKE:
Die Wirkung von synthetischem Hypertensin II
auf die PAH- und Inulin-Clearance, die renale
Hämodynamik und die Diurese beim Menschen.
Kli. Wo. 36, 69 (1958)

- 9) BOHR, D.F. , P.L. GOULET, a. A.C. TAQUINI:
Direct tension recording from smooth muscle
of resistance vessels from various organs.
Angiol. 12, 478 (1961)

- 10) BOHR, D.F., a. B. JOHANSSON:
 Vascular smooth muscle response to plasma;
 comparison with response to known vasoactive
 agents.
 Circul. Res. 19, 593 (1966)
- 11) BOHR, D.F. :
 Adrenergic receptors in coronary arteries.
 Annals of the N. Y. Acad. of Sci.
139, 799 (1967)
- 12) BRETSCHNEIDER, H.J. in: 4. Freiburger Kolloquium "Kreislauf-
 messungen".
 Werk-Verlag Dr. Edm. Banaschewski, München-
 Gräfelfing, 1963, p. 104 - 125.
- 13) BRETSCHNEIDER, H.J. : Pharmakotherapie coronarer Durchblutungs-
 störungen mit kreislaufwirksamen Substanzen.
 Verh. d. Dtsch. Ges. Inn. Med. 69, 583 (1963)
- 14) BRETSCHNEIDER, H.J., H.J. EBERLEIN, H.-M. KABUS, G. NELIE
 u. W. REICHMANN;
 Die Wirkung von 3-(β -Diäthylamino-äthyl)-4-
 methyl-7-carb. äthoxy-methoxy-2-oxo-
 (1,2-chromen), einer selektiv coronar-
 erweiternden Substanz, auf Kreislauf, Atmung
 und Stoffwechsel.
 Arzneimittel-Forsch. 13, 255 (1963)
- 15) BUEDING, E., BÜLBRING, E., G. GERCKEN, a. H. KURIYAMA:
 The effect of adrenaline on the adenosine
 triphosphate and creatine phosphate content of
 intestinal smooth muscle.
 J. Physiol. 166, 8P (1963)
- 16) BÜLBRING, E., a. H. KURIYAMA:
 The effect of adrenaline on the smooth
 muscle of guinea-pig taenia coli in
 relation to the degree of stretch;
 J. Physiol. 169, 198 (1963)
- 17) BUNAG, R.D., C.R. DOUGLAS, S. IMAI, a. R.M. BERNE:
 Influence of a pyrimidopyrimidine derivat
 on deamination of adenosine by blood.
 Circ. Res. 15, 83 (1964)

- 18) BUSSMANN, W. D. u. W. LOCHNER:
Die Wirkung einiger Coronardilatoren auf
das isolierte Warmblüterherz vor und nach
Blockade der β -Rezeptoren.
Arzneimittel-Forsch. 16, 51 (1966)
- 19) DAWKINS, O., a. D. F. BOHR:
Sodium and potassium movement in the
excised rat aorta.
Am.J. Physiol. 199, 28 (1960)
- 20) DEUTICKE, B. u. E. GERLACH:
Kompetitive Hemmung der Adenosin-
Desaminase als mögliche Ursache der coronar-
dilatierenden Wirkung einer Pyrimidopyrimidin-
Verbindung.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. u.
exper. Path. 255, 107, (1966)
- 21) DIESTLER, A., H. LIEBAU a. H. P. WOLFF:
Action of angiotensin on sympathetic nerve
endings in isolated blood vessels.
Nature 207, 764 (1965)
- 22) DUFF, F., G. C. PATTERSON, a. J. T. SHEPHERD:
A quantitative study of the response to
adenosine triphosphate of the blood vessels of
the human hand and forearm.
J. Physiol. 125, 581 (1954)
- 23) FLEISCH, A., a. I. SIBUL:
Über nutritive Kreislaufregulierung. II. Die
Wirkung von pH, intermediären Stoffwechselpro-
dukten und anderen biochemischen Verbindungen.
Arch. f. d. ges. Physiol. 231, 787 (1933)
- 24) FLEISCH, A. u. R. DOMENJOZ:
Die gefäßerweiternde Wirkung von Adenylsäure
und Adenosintriphosphorsäure.
Kli. Wo. 19, 984 (1940)
- 25) FOLKOW, B. :
The vasodilator action of adenosine triphosphate.
Acta Physiol. Scand. 17, 312 (1949)

- 26) FRANKLIN, K.J.: The physiology and pharmacology of veins.
Physiol. Rev. 8, 346 (1928)
- 27) FUNAKI, S.: Electrical and mechanical activity of isolated
smooth muscle from the portal vein of the rat.
Bibl. anat. 8, 5 (1966)
- 28) GADDUM, J.H., a. P. HOLTZ:
The localization of the action of drugs on the
pulmonary vessels of dogs and cats.
J. Physiol. 77, 139 (1932-33)
- 29) GELLER, R.G., a. J.E. KENDRICK:
Reduction in renal vascular responses to
angiotensin and norepinephrine during carotid
sinus stimulation.
Circ. Res. 20, 321 (1967)
- 30) GERLACH, E., B. DEUTICKE u. R.H. DREISBACH:
Der Nucleotid-Abbau im Herzmuskel bei
Sauerstoffmangel und seine mögliche Bedeu-
tung für die Coronardurchblutung.
Naturwissenschaften 50, 1 (1963)
- 31) GERLACH, E. u. B. DEUTICKE:
Bildung und Bedeutung von Adenosin in dem
durch Sauerstoffmangel geschädigten Herzmuskel
unter dem Einfluß von 2,6-Bis(diaethanolamino)-
4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin.
Arzneimittel-Forsch. 13, 48 (1963)
- 32) GERLACH, E. u. B. DEUTICKE:
Vergleichende Untersuchungen über die
Bildung von Adenosin im Myokard verschiede-
ner Tierspecies bei Sauerstoffmangel.
Kli. Wo. 44, 1307 (1966)
- 33) GILLESPIE, J.H.: The biological significance of the linkages in
adenosine triphosphate acid.
J. Physiol. 80, 345 (1934)
- 34) GÖRÖG, P., E. EZER, a. L. SZPORNÝ:
Effect of magnesium asparaginate on the
coronary circulation.
Arzneimittel-Forsch. 16, 1488 (1966)

- 35) GREEN, H. N., a. H. B. STONER:
Biological actions of the adenine nucleotides.
H.K. Lewis and Co, m London 1950
- 36) HASHIMOTO, K., S. KUMAKURA, a. I. TANEMURA:
Mode of action of adenine, uridine and cyti-
dine nucleotides and 2,6-bis(Diethanol-
amino)-4,8-dipiperidino-pyrimidino(5,4-d)
pyrimidine on the coronary, renal and femoral
arteries.
Arzneimittel-Forsch. 14, 1252 (1964)
- 37) HÄUSLER, H.F. u. R.G. FILIPPI:
Über schraubenförmige Struktur von Arterien.
III. Mittlg. Pharmakologische Strukturanalyse
von Herzkranzgefäßen.
Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 221, 187 (1954)
- 38) IMAI, S., a. K. TAKEDA:
Effects of vasodilators on the isolated taenia coli
of the guinea-pig.
Nature 213, 509 (1967)
- 39) JACOB, M.I., a. R.M. BERNE:
Metabolism of purine derivatives by the isolated
cat heart.
Am.J. Physiol. 198, 322 (1960)
- 40) JOHNSON, W.D., a. D. LEPLEY:
Effect of adenine nucleotides on regional flow.
Am.J. Surg. 111, 825 (1966)
- 41) KATORI, M., a. R.M. BERNE:
Release of Adenosine from anoxic hearts.
Circul. Res. 19, 420 (1966)
- 42) KEATINGE, W.R.:
Electrical and mechanical response of vascular
smooth muscle to vasodilator agents and
vasoactive polypeptides.
Circul. Res. 18, 641 (1966/2)
- 43) KOSS, F.W., G. BEISENHERZ u. R. MAERKISCH:
Die Eliminierung von Adenosin aus dem Blut
unter dem Einfluß von 2,6-Bis(diäthanolamino)-

- zu 43) 4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin
und Papaverin.
Arzneimittelforschung 12, 1130 (1962)
- 44) KÜBLER, W., H.J. BRETSCHNEIDER, D. GREBE, L.E. ORELLANO u.
P.G. SPIECKERMANN:
Zur Frage der Bedeutung des Adenosin als
Mittler zwischen Herzstoffwechsel und Coronar-
durchblutung. I. Die Kinetik des intracellu-
lären Adenosinabbaus mit und ohne Dipyridamol.
33. Tagung Dtsch. Ges. Physiol., R 61 (1967)
- 45) MORAN, N.C.: Adrenergic receptors within the cardiovascular
system.
Circul. 28, 987 (1963)
- 46) NAYLER, W.G., J.M. PRICE, a. T.E. LOWE:
Inhibition of adenosine-induced coronary
vasodilatation.
Cardiovasc. Res. 1, 63 (1967)
- 47) ONO, H., K. INGAKI, a. K. HASHIMOTO:
A pharmacological approach to the nature of
the autoregulation of the renal blood flow;
Jap. J. Physiol. 16, 625 (1967)
- 48) PARRAT, J.R.: A comparison of the effects of the plasma kinins,
bradykinin and kallidin, on myocardial blood
flow and metabolism.
Brit. J. Pharmacol. 10, 359 (1964)
- 49) PAYARD, J.-M. G.-A.: Structure, classification, histo-physiologie
des veines de l'homme.
Dissertation, Univ. Bordeaux (1926)
- 50) RICHMAN, H.G., a.L. WYBORNÝ:
Adenine nucleotide degradation in the rabbit heart.
Am.J. Physiol. 207, 1139 (1964)
- 51) ROWE, G.G., S. AFONSO, H.P. GÜRTNER, C.J. CHELIUS,
W.C. LOWE, C.A. CASTILLO, a. C.W.
CRUMPTON:
Systemic and coronary hemodynamic effects
of adenosine triphosphate and adenosine.
Am. Heart J. 64, 22 (1962)

- 52) SCHOEDEL, W.: Die Wirkung der Muskel-Adenylsäure und chemisch verwandte Stoffe auf die Durchblutung des Skelettmuskels.
Arch. f. d. ges. Physiol. 236, 93 (1935)
- 53) SCHOLTHOLTJ., W. D. BUSSMANN u. W. LOCHNER: Untersuchungen über die Coronarwirkung des Adenosin und der Adenin-nucleotide sowie ihre Beeinflussung durch zwei Substanzen mit starker Coronarwirkung.
Pflügers Arch. 285, 274 (1965)
- 54) SCHOLTHOLT, J., W. LOCHNER, H. RENN u. T. SHIRAIISHI: Die Wirkung von Noradrenalin, Adrenalin, Isoproterenol und Adenosin auf die Durchblutung der Leber und des Splanchnicusgebietes des Hundes.
Pflügers Arch. 293, 129 (1967)
- 55) SPIECKERMANN, P. G., H. J. BRETSCHNEIDER, D. GREBE, W. KÜBLER u. L. E. ORELLANO: Zur Frage der Bedeutung des Adenosins als Mittler zwischen Herzstoffwechsel und Coronardurchblutung. II. Die Kinetik der Adenosinpermeation aus der Herzmuskelzelle mit und ohne Dipyridamol.
33. Tagg. Dtsch. Ges. Physiol. R 62 (1967)
- 56) THURAU, K.: Renal hemodynamics.
Am. J. Med. 36, 698 (1964)
- 57) WEDD, A. M.: The action of adenosine and certain related compounds on the coronary flow of the perfused heart of the rabbit.
J. Pharmacol. exper. Therap. 41, 355 (1931)
- 58) WERLE, E.: Plasmakinine.
Dtsch. Med. Wochschr. 92, 1573 (1967)
- 59) WILLIAMSON, A. W. R., a. F. D. MOORE: Norepinephrine sensitivity of isolated rabbit aorta strips in solutions of varying pH and electrolyte content.
Am. J. Physiol. 198, 1157 (1960)

- 60) WINBURY, M. M. , D. H. PAPIERSKI, M. L. HEMMER, a.
W. E. HAMBOURGER;

Coronary dilator action of the adenine-ATP
series.

J. Pharmacol. exper. Therap. 109, 255 (1953)

- 61) WOLF, M. M. , a. R. M. BERNE:

Coronary vasodilator properties of purine
and pyrimidine derivatives.

Circul. Res. 4, 343 (1956)

- 62) ZUBERBUHLER, R. C. , a. D. F. BOHR:

Responses of coronary smooth muscle to
catecholamines.

Circul. Res. 16, 431 (1965)

LEBENS LAUF

Am 30. September 1935 wurde ich als Sohn des Kürschnermeisters Paul Walter und seiner Ehefrau Franziska, geb. Schröder in Hamm/Wf. geboren. Nach häufigem Wohnungs- und Schulwechsel verließ ich 1953 das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium in Hamm/Wf. mit der mittleren Reife, um aus Tradition das Kürschnerhandwerk zu erlernen. Nach knapp 3jähriger Lehrzeit legte ich die Gesellenprüfung ab und trat in das Neusprachliche Gymnasium in Hamm/Wf. ein. 1959 bestand ich dort die Reifeprüfung.

Im gleichen Jahr begann ich, Medizin zu studieren. Das Vorphysikum legte ich 1960 an der Universität Freiburg, das Physikum 1961 an der Universität Erlangen und das Medizinische Staatsexamen 1965 an der Freien Universität Berlin ab. Während der Medizinalassistentenzeit war ich an der I. Medizinischen Universitätsklinik Berlin, der Universitäts-Frauenklinik Berlin, am Städtischen Krankenhaus Berlin-Neukölln und dem Physiologischen Institut der Universität München tätig.

Im Juli 1967 erhielt ich die Bestallung als Arzt. Zur Zeit bin ich Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle am Physiologischen Institut der Universität München.

